



# **UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS**

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

**ESCUELA DE POST-GRADO**

**Características clínicas, epidemiológicas y  
anatomopatológicas de los adenocarcinomas del tracto  
gastrointestinal en menores de 18 años en el Instituto  
Nacional de Enfermedades Neoplásicas del Perú durante  
el periodo 1997-2012**

## **TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

Para optar el Título de Especialista en Pediatría

**AUTOR**

**Miguel Angel Flores Taico**

LIMA – PERÚ  
2015

## INDICE

1. DATOS GENERALES	1
1.1. Título:	
1.2. Área de investigación:	
1.3. Autor responsable del proyecto:	
1.4. Asesores:	
1.5. Instituciones	
1.6. Entidades o personas con la que se coordinara el proyecto	2
1.7. Clave del proyecto	
2. RESUMEN	3
3. INTRODUCCION	4
3.1. Generalidades	
3.2. Adenocarcinoma de Esófago	5
3.3. Adenocarcinoma de estómago	14
3.4. Adenocarcinoma de colon y recto	41
4. MATERIAL Y METODOS:	56
4.1. Tipo de estudio	
4.2. Diseño de investigación:	
4.3. Muestra de estudio:	
4.3.1. Criterios de inclusión	
4.3.2. Criterios de exclusión:	
4.4. Objetivos	
4.4.1. Objetivo general	
4.4.2. Objetivos específicos	57
4.5. Variables del estudio:	
4.6. Técnica y método de trabajo	58
4.7. Tareas específicas para el logro de resultados, recolección de datos y otros:	
4.7.1. Procedimientos estadísticos:	59
4.8. Aspectos éticos.	
5. RESULTADOS	
6. DISCUSION	62
7. CONCLUSIONES, RECOMENDACIONES Y LIMITACIONES	81
8. REFERENCIA BIBLIOGRAFICA	83

# INFORME DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN DE SEGUNDA ESPECIALIZACIÓN DE MEDICINA HUMANA

## 1. DATOS GENERALES

### 1.1. Título:

Características clínicas, epidemiológicas y anatomopatológicas de los adenocarcinomas del tracto gastrointestinal en menores de 18 años en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas del Perú durante el periodo 1997-2012.

### 1.2. Área de investigación:

Pediatría: Clínica

### 1.3. Autor responsable del proyecto:

Dr. Miguel Angel Flores Taico.

Médico Cirujano. Residentado Médico en la Especialidad de Pediatría de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos en el Instituto Nacional de Salud del Niño (2008-2011). Médico Asistente del Departamento de Oncología Pediátrica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

### 1.4. Asesores:

#### 1.4.1. Angel Florián Florián

Médico Pediatra. Gastroenterólogo pediatra. Médico Asistente del Servicio de Gastroenterología del Instituto Nacional de Salud del Niño.

#### 1.4.2. Antonio Eduardo Wachtel Aptowitzer.

Médico Pediatra. Oncólogo pediatra. Médico Asistente del Departamento de Oncología Pediátrica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

#### 1.4.3. Joan Manuel Neyra Quijandria

Médico Cirujano. Maestría en Epidemiología Clínica con mención en Métodos Cuantitativos (Universidad Peruana Cayetano Heredia). Maestría en Salud Pública (Uniformed Services University).

1.5. Instituciones:

- 1.5.1. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN)
- 1.5.2. Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN).
- 1.5.3. Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM)

1.6. Entidades o personas con la que se coordinara el proyecto:

- 1.6.1. Oficina de Capacitación y Docencia del Instituto Nacional de Salud del Niño.
- 1.6.2. Departamento de Investigación del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.
- 1.6.3. Departamento de Oncología Pediátrica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.
- 1.6.4. Unidad de Post Grado de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

1.7. Clave del proyecto: Adenocarcinoma de esófago, adenocarcinoma de estómago, adenocarcinoma colorrectal, adolescentes, niños.

## 2. RESUMEN

Los adenocarcinomas gastrointestinales son un grupo de neoplasias que tiene su origen en las células que constituyen el revestimiento interno de las glándulas de secreción externa del tracto gastrointestinal, es un tipo de crecimiento celular maligno producido por la proliferación de células anormales con capacidad de invasión y destrucción de otros tejidos y órganos. En las formas metastásicas, las células tumorales pueden infiltrar los vasos linfáticos de los tejidos, diseminarse a los ganglios y, sobrepasando esta barrera, penetrar en la circulación sanguínea, después de lo cual queda abierto virtualmente el camino a cualquier órgano del cuerpo.

Al ser neoplasias muy raras en la edad pediátrica se dificulta tener una casuística suficiente para determinar las mejores conductas terapéuticas y se desconoce en nuestro medio de estadísticas fidedignas que reflejen la real magnitud del problema y por ello se hacen necesarios estudios descriptivos que puedan ser base de estudios posteriores.

Nuestro objetivo es determinar las características clínicas, epidemiológicas y anatomopatológicas de los adenocarcinomas del tracto gastrointestinal en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en menores de 18 años durante el periodo 1997 a 2012.

Palabras clave: Adenocarcinoma de esófago, estómago, intestino delgado, colon y recto, cáncer infantil, cáncer en adolescentes.

### 3. INTRODUCCION

#### 3.1. Generalidades

Los tumores primarios del tracto gastrointestinal (TGI) son extremadamente raros en pediatría, de ellos se conocen varios tipos histológicos, de los cuales son representados principalmente por:

- Tumores carcinoides: Muy raros en pediatría. El 85-90% de ellos se diagnostican en el tracto gastrointestinal, siendo el apéndice cecal la ubicación más frecuente. Casi siempre benignos.
- Tumores del estroma gastrointestinal (GIST): Son tumores mesenquimales del TGI. Típicamente en adultos, su incidencia en pediatría es muy poco frecuente y presenta características especiales: incidencia más alta en niñas, como tumor gástrico multifocal y ausencia de mutación del oncogén c Kit. Clínicamente se manifiestan con hemorragias digestivas, masa y/o dolor abdominal y anemia secundaria a hemorragia. La confirmación se realiza por la anatomía patológica por la presencia en las células tumorales de CD 117 (receptor de transmembrana kit que tiene actividad tirosin kinasa). El tratamiento de elección es la cirugía con exéresis completa del tumor con márgenes libre, pero cuando esto no es posible por ser metastásico o irresecable de entrada Tiene tendencia a recidivar pero es de curso más indolente que en adultos.
- Adenocarcinomas,(1) que desarrollaremos después y otros tumores como los linfomas, que pueden desarrollarse primariamente en esta ubicación por ejemplo en las placas de Peyer, pero tienen un origen en la médula ósea y migran luego al TGI.

El adenocarcinoma tiene su origen en las células que constituyen el revestimiento interno de las glándulas de secreción externa; estas células normalmente son las encargadas de sintetizar y de verter los productos que secretan estas glándulas. (2). El adenocarcinoma del TGI por ende tiene su origen en las células de revestimiento interno del tracto, es un tipo de crecimiento celular maligno producido por la proliferación de células anormales con capacidad de invasión y destrucción de otros tejidos y órganos. En las formas metastásicas, las células tumorales pueden infiltrar los vasos linfáticos de

los tejidos, diseminarse a los ganglios y, sobrepasando esta barrera, penetrar en la circulación sanguínea, después de lo cual queda abierto virtualmente el camino a cualquier órgano del cuerpo. (3)

Al ser un tumor muy raro en la edad pediátrica se dificulta tener una casuística suficiente para determinar las mejores conductas terapéuticas y se desconoce en nuestro medio de estadísticas fidedignas que reflejen la real magnitud del problema y por ello se hacen necesarios estudios descriptivos de serie casos que puedan ser base de estudios posteriores.

### 3.2 Adenocarcinoma de Esófago.

Durante el año 2008 presentó una incidencia de 16470 casos nuevos en población adulta en Estados Unidos de América (EEUU); sin embargo menos de 10 casos son producidos en menores de 25 años con un claro predominio del sexo masculino (3:1). El 90% de la histopatología va hacia el adenocarcinoma y el resto es representado por el carcinoma de células escamosas, ambos tipos presentes en estos casos esporádicos. (4)

A nivel mundial, en la edad adulta, ocupa el sexto lugar de muerte por cáncer que corresponde al 5.7% del total. Para el año 2007 se estimó que 4'442.000 personas morirían por esta entidad en el mundo y 85% de las muertes ocurrirían en los países subdesarrollados. La supervivencia sin tratamiento a 5 años es de 16% en Estados Unidos y de 10% en Europa. (5)

En Europa el estudio EURO CARE-3 lo recoge como uno de los cánceres con peor pronóstico (Sobrevivencia global a los 5 años <20%) indicando como posibles causas su relativa inaccesibilidad y el estadio avanzado de la enfermedad al diagnóstico. Este estudio recogió 23.193 casos diagnosticados en el periodo 1990-1994 (21.702 hombres y 11.491 mujeres) que representaban el 1,29% de todas las neoplasias (6, 7), mientras que estudios más recientes indican que las cifras de cánceres de esófago incidentes en Europa sólo en el año 2004 superaban los 43.700 casos (1,5% del total de tumores malignos), y en el 2006 los 34.300 (aunque esta cifra es menor a la previa representa el 2% del total de cánceres). (7)

Este incremento del cáncer en general y de esófago se comprueba en el resto del planeta. Se estima que la incidencia de neoplasias malignas ha aumentado un 19% entre el año 1990 y el 2000, a expensas sobre todo de los países en vías de desarrollo. Se describe la zona norte de China, en la cadena montañosa de Taihang y alrededores, cómo la de más alta incidencia mundial, de hecho China aporta más de la mitad de los nuevos casos de cáncer de esófago a nivel mundial. La región de Linxian en la provincia de Henan es la más afectada por esta epidemia presentando tasas de incidencia ajustadas por edad de 470 por 100.000 habitantes para toda la región, y de 760 por 100.000 para las comunidades del norte, tasas que son 100-150 veces mayores a las obtenidas en EEUU para personas de raza blanca (7)

En América del Sur, la tasa de incidencia general es baja, se estima en 7.1 por 100.000 para varones y en 2 por 100.000 para mujeres (5); Colombia, Chile, Argentina y Uruguay, son los países con mayor riesgo a nivel sudamericano (5, 7). En América también es un tumor raro. Sin embargo se han visto tasas altas en hombres en Uruguay, sudeste de Brasil (Sao Paulo y Porto Alegre) y nordeste de Argentina (7). Estas tres zonas delimitan un triángulo conocido como el área del mate. El mate es una infusión similar al té que se toma caliente aspirando por un tubo metálico que lleva directamente el líquido a la garganta. Argentina y Chile tenían las tasas de mortalidad más altas por cáncer de Sudamérica para los hombres en el año 2000, comparables a EEUU y Canadá, siendo los tumores más frecuentes los de estómago (Chile) y los de pulmón e intestino (Argentina); el cáncer de esófago no aparece como caEEUU importante de fallecimientos (salvo en la zona citada del triángulo del mate). (7)

En Brasil en el 2005 se diagnosticaron 8.140 casos nuevos en varones y 2450 en mujeres. Corresponden a tasas brutas de incidencia de 8,99/100.000, entre los varones, y de 2,61/100.000 en mujeres. A razón entre hombres y mujeres es de 3.3: 1 y la media de edad al diagnóstico entre la 5ª y 6ª décadas de la vida. Dada la rara incidencia en menores de 30 años en esta serie no se hallaron casos en niños. (8)



En el caso de la población adulta el adenocarcinoma está asociado al Esófago de Barrett (EB) producido por un reflujo gastroesofágico crónico de décadas, entre estos casos citados se presentó un niño de 8 años con esta asociación. Clínicamente se manifiesta por disfagia, dificultad para la deglución y pérdida de peso; y se asocia a vómitos, tos, hemoptisis, hematemesis y regurgitación; en el caso de metástasis óseas se manifiesta como dolor. Las pruebas diagnósticas de imagen incluyen la radiografía contratada con bario de estómago, esófago y duodeno y la endoscopia digestiva alta con biopsia que confirmaría la anatomía patológica de esta enfermedad, los estadios iniciales son raros y se obtienen cuando se hacen estudios incidentales. El tratamiento estándar es la cirugía, la quimioterapia neoadyuvante y la radioterapia pueden ayudar pero aun así el 90% de los pacientes fallecerán por esta enfermedad. (4, 8)

El Esófago de Barrett (EB) es una condición adquirida en la cual el epitelio escamoso esofágico normal es reemplazado por un epitelio columnar de tipo intestinal (pura o combinada con otros patrones histológicos) con células caliciformes denominado “metaplasia intestinal especializada” (MIE). La importancia clínica del EB radica en su potencial preneoplásico y en el riesgo de transformación cancerosa cuarenta veces mayor que el de la población general. Su prevalencia aumenta en la población mayor de 60 años y se estima en 1% de la población general, de los cuales aproximadamente un 5% podría desarrollar un adenocarcinoma de esófago. Una de las hipótesis sobre su origen más aceptadas es que el epitelio metaplásico se originaría a partir de las células germinales pluripotenciales del estrato basal del epitelio escamoso denudado que conservarían la capacidad de diferenciarse en distintos fenotipos celulares, dependiendo de las características dominantes del estímulo. Así cuando el reflujo es predominantemente ácido la transformación iría hacia una mucosa gástrica (mucosa cardial y/o fúndica) con el fin de conferirle resistencia; al contrario, cuando es a predominio biliar se originaría una línea celular hacia el tipo intestinal y en caso de reflujo mixto, el epitelio de revestimiento esofágico adquiriría un patrón histológico en mosaico. (9)

El EB es raramente reportado en niños. La distribución por grupos de edad al momento de la presentación sigue un patrón bimodal, cuyos picos de incidencia están de los 0 a

los 15 años y de los 40 a 80 años. Existen casos muy extremos descritos en un lactante y un neonato. En niños no se ha reportado la asociación de EB con neoplasias colónicas. Aquellos que desarrollan displasia de alto grado o adenocarcinoma tienen un alto porcentaje de células aneuploides y un aumento en la población celular G2/tetraploide. La detección de mutaciones en lesiones premalignas del gen p53 en un 46% en el epitelio de Barrett, insinúan que estas pueden ser un marcador útil en pacientes con riesgo de desarrollar cáncer invasivo. La pérdida del gen supresor-tumoral p53 y del cromosoma 5q son hallazgos en los carcinomas que se desarrollan a partir del EB. De los diez pacientes más jóvenes reportados hasta 1993 con adenocarcinoma esofágico con antecedente de EB, sólo un paciente de 17 años al que se le practicó una esofagectomía se encontraba libre de enfermedad por dos años. Los otros nueve casos, cuyas edades fluctuaban entre 11 y 25 años de edad, habían fallecido. (10)

La experiencia reportada de cáncer de esófago en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati EsSalud (HNERM) entre los años 2001 y 2006 incluyó a 106 pacientes con el diagnóstico de neoplasia primaria esofágica. El grupo de edad mayormente afectado se encontró entre la sexta y octava década, con predominio del sexo masculino sobre el femenino (3:1) Como antecedentes de importancia se encontró tabaquismo en el 39%, consumo de bebidas alcohólicas en el 37% de pacientes (8% con alcoholismo). El tiempo de enfermedad promedio fue de 3 meses (rango: 1 a 24 meses). Las características clínicas predominantes fueron disfagia (98%), pérdida de peso (73%) e hiporexia (64%). La localización más frecuente del tumor fue el tercio inferior, seguido del tercio medio; y la forma predominante fue la proliferante y estenosante. Los tipos histológicos más frecuentes fueron carcinoma epidermoide (82.1%) y adenocarcinoma (16%). Solamente en 25% fue factible la resección esofágica con ascenso gástrico. Los estadios clínicos al momento del diagnóstico se distribuyeron de esta forma: EC I 11%, EC II 37%, EC III 37% y en EC IV 15%. (5) No hay estudios que nos digan cual es nuestra realidad nacional en población pediátrica.

En el Perú, la tasa de incidencia estandarizada por edad para el género masculino varía entre 1.4 a 2.5 casos por 100.000, situándose entre las áreas de bajo riesgo (5). Existen pocos trabajos publicados sobre la incidencia y características del cáncer de esófago

pero en el publicado por Farfán y col. que analiza la mortalidad por cáncer de esófago según datos del Ministerio de Salud haya una tasa entre los años 1995 y 2000 entre 0.48 y 0.63 por 100,000 habitantes. Igualmente encuentran que esta enfermedad predomina como caEEUU de mortalidad en los departamentos de Lima en 5 años, Lambayeque y Arequipa 4 años, en Ica y Moquegua 3 años, 2 años en el Callao, La Libertad y Tacna, y un año en San Martín, Tumbes, Apurímac, Piura y Madre de Dios), predominando los de la costa. La tasa de mortalidad encontrada, para los años 1995 a 2000 oscila entre 0.8 y 2.5 por 100.000. (11)

I.- ENFERMEDADES DIGESTIVAS NO TUMORALES (Tasa x 100,000 habitantes)						
ENFERMEDAD	AÑO					
	1995	1996	1997	1998	1999	2000
1. Úlcera gástrica	1.36	1.29	1.13	1.17	1.24	1.27
2. Colelitiasis	0.97	0.82	0.75	0.65	0.63	0.21
3.- Pancreatitis aguda	0.74	0.81	0.79	0.8	0.87	0.9
4. Apendicitis	0.42	0.58	0.45	0.43	0.12	0.26
5. Úlcera duodenal	0.26	0.32	0.34	0.43	0.21	0.18
6. Pancreatitis crónica	0.02	0.01	0.02	0.01	0.03	0
7.- Úlcera esofágica	0.01	0.002	0	0.005	0.005	0.01
8. Colitis ulcerativa						0.005
II.- ENFERMEDADES DIGESTIVAS TUMORALES (Enfermedades digestivas y vías biliares)						
1. Tumor maligno de estómago	8.7	10.03	10.18	10.06	9.99	10.36
2. Tumor maligno de hígado y vías biliares intrahepáticas	2.19	2.53	2.86	2.59	3.75	3.96
3. Tumor maligno de vesícula biliar	1.66	1.6	1.65	1.69	0.7	0.91
4. Tumor maligno de páncreas	1.61	1.7	1.64	1.75	1.79	0.23
5. Tumor maligno de colon	1.35	1.45	1.48	1.6	2.05	2.06
6. Tumor maligno de recto y ano	0.83	0.82	0.96	0.9	0.45	0.39
7. Tumor maligno de esófago	0.59	0.63	0.57	0.52	0.48	0.58
8. Tumor maligno de páncreas	0.13	0.01	0.11	0.12	0	0
III.- ENFERMEDADES HEPATICAS						
1. Cirrosis hepática	10.64	12.29	11.5	12.31	6.53	9.48
2. Tumor hepático primario (carcinoma hepatocelular)	1.01	1.25	1.02	0.92	0.05	0.6
3.- Hepatitis viral no especificada	0.54	0.5	0.41	0.38	0.002	0.04
4.- Hepatitis viral A	0.03	0.01	0.002	0.01	0.01	0.04
5.- Hepatitis viral B	0.14	0.26	0.22	0.18	0.15	0.27

### Mortalidad por enfermedades digestivas y hepáticas Perú 1995-2000. (11)

TUMOR MALIGNO DE ESÓFAGO											
1995		1996		1997		1998		1999		2000	
Callao	1.44	Moquegua	2.15	Ica	1.26	Lima	0.87	Callao	0.92	Moquegua	2.03
S. Martín	1.1	Lambayeque	1.55	Tumbes	1.11	Arequipa	0.86	Arequipa	0.85	M-de Dios	1.18
Lambayeque	0.99	Arequipa	1.09	Lima	1	Ica	0.77	La Libertad	0.75	Lambayeque	1.18
Lima	0.87	Lima	0.91	Moquegua	0.7	Lambayeque	0.75	Lima	0.58	Arequipa	1.11
Ica	0.81	La Libertad	0.72	Apurímac	0.7	Tacna	0.75	Piura	0.58	Tacna	1.08
TUMOR MALIGNO DE ESTÓMAGO											
1995		1996		1997		1998		1999		2000	
Huanuco	12.9	Junín	15.48	Pasco	30.42	Junín	17.51	Huanuco	19.16	Junín	18.22
Pasco	12.89	Ica	13.88	Huanuco	19.22	La Libertad	15.29	Ica	14.39	Huanuco	17.5
Junín	11.57	Huánuco	12.65	Lima	12.87	Huanuco	13.11	Pasco	13.77	Pasco	13.71
Lima	11.4	Lima	12.48	Callao	12.31	Lima	12.94	Junín	13.69	La Libertad	13.57
La Libertad	11.23	Pasco	12.44	Tumbes	12.24	Pasco	12.77	La Libertad	13.67	Lima	12.02
TUMOR MALIGNO DE COLON											
1995		1996		1997		1998		1999		2000	
Callao	3.52	Callao	3.17	Callao	3.87	Lima	3.71	Ica	4.06	Moquegua	5.42
Lima	2.77	Lima	2.95	Ica	3.48	Ica	2.17	Lima	3.38	Callao	4.65
Lambayeque	2.53	Ica	1.96	Lima	3.2	Moquegua	2.07	Callao	3.31	Lima	3.32
Puno	2.05	Lambayeque	1.78	Lambayeque	2.38	Callao	1.9	La Libertad	3.19	Tumbes	3.09
Arequipa	1.99	Tumbes	1.75	Tumbes	2.22	La Libertad	1.55	Arequipa	2.59	Ica	2.61
TUMOR MALIGNO DE RECTO											
1995		1996		1997		1998		1999		2000	
La Libertad	3.17	La Libertad	2.76	La Libertad	2.64	Callao	3.39	Tumbes	1.05	Lima	0.91
Piura	1.62	Ica	2.09	Pasco	2.4	Tacna	1.89	Lima	0.88	Junín	0.58
Moquegua	1.46	Callao	1.83	Tumbes	2.22	Junín	1.76	Piura	0.72	Tumbes	0.51
Junín	1.4	Ancash	1.36	Piura	1.97	La Libertad	1.41	Lambayeque	0.63	Pasco	0.4
Callao	1.15	Lima	0.91	Tacna	1.55	Lima	0.98	Arequipa	0.56	Callao	0.38
TUMOR MALIGNO DE VESÍCULA BILIAR											
1995		1996		1997		1998		1999		2000	
Arequipa	3.95	Arequipa	3.38	Tacna	3.89	Arequipa	5.28	Amazonas	5.35	Arequipa	2.23
Moquegua	3.65	Tacna	3.2	Arequipa	3.81	Tacna	2.65	Arequipa	1.7	Moquegua	2.03
Tacna	2.89	Lima	2.11	Ica	3.32	Lima	2.54	Puno	1.6	Lambayeque	1.46
Lima	2.63	Puno	2.05	Tumbes	2.78	Callao	2.31	M-de Dios	1.22	Tacna	1.44
La Libertad	2.43	Cusco	2.04	Cusco	2.28	Cusco	1.99	Lambayeque	1.08	Puno	1.33
TUMOR MALIGNO DE PÁNCREAS											
1995		1996		1997		1998		1999		2000	
Moquegua	3.65	Callao	3.81	Ica	3.32	Lima	2.94	Lima	3.06	Moquegua	0.67
Ica	3.6	Tumbes	3.42	Lima	2.96	Callao	2.85	Ica	2.81	Tumbes	0.51
Callao	3.02	Lima	2.57	Callao	2.76	Ica	2.79	Lambayeque	2.07	Puno	0.50
Arequipa	2.73	Piura	2.2	Arequipa	2.25	M. de Dios	2.26	La Libertad	1.87	La Libertad	0.40
Lima	2.53	Arequipa	2.19	Piura	1.84	Moquegua	2.07	Callao	1.85	Pasco	0.40
TUMOR MALIGNO DE HÍGADO Y CONDUCTOS BILIARES INTRAHEPÁTICOS											
1995		1996		1997		1998		1999		2000	
Moquegua	4.35	Puno	5.05	Moquegua	5.64	Ica	5.44	Tacna	6.68	Moquegua	9.49
Arequipa	33.95	Huanuco	4.82	Cusco	5.08	Tacna	4.54	Cusco	6.02	M. de Dios	7.11
M. de Dios	3.80	Ica	4.50	Tacna	4.67	Cusco	3.98	Ica	0.79	Puno	6.08
Callao	3.74	Tacna	4.00	Tumbes	4.45	Lambayeque	3.66	Arequipa	5.59	Cusco	6.04
Lima	3.07	Arequipa	3.88	Arequipa	4.30	Lima	3.37	La Libertad	5.27	Tumbes	5.15

## Mortalidad de enfermedades tumorales digestivas y de vías biliares 1995-2000 (11)

Díaz y col. analizaron información retrospectiva de 25 pacientes con cáncer de esófago del Hospital Belén (Trujillo) desde 1966 hasta 1995; hallando que la relación hombre/mujer fue 2.6:1, la edad promedio 69 años y el tiempo promedio de enfermedad de 3.7 meses. La disfagia (96%) fue el síntoma más frecuente y el signo más común fue la caquexia (72%). En esa serie el lugar más afectado fue el tercio inferior del esófago (56%). El 72% fue diagnosticado en estadio clínico III y 28% en estadio IV; el carcinoma epidermoide fue el tipo histológico más común (96%) seguido por el

adenocarcinoma (4%). A 22 pacientes (17 casos en estadio III y 5 en estadio IV) se les brindó radioterapia; el tiempo de sobrevida promedio solo alcanzó los 3.4 meses. (5)

Huamán y col. estudiaron 56 pacientes con cáncer de esófago del HNERM, de Lima, correspondientes a 1976-1985, la proporción varón/mujer fue 2.7:1 y la edad promedio 66 años. El síntoma más frecuente fue la disfagia (82%), el tiempo promedio de enfermedad fue de 1-6 meses; la localización fue a predominio del tercio medio (48%). El tipo histológico más frecuente fue el carcinoma epidermoide (92%). En 25% de los casos estudiados se logró hacer cirugía resectiva. La mortalidad operatoria y post-operatoria inmediata en las operaciones resectivas llegó al 50%. Entre 1987 y 1990 -en el HNERM- Huamán y col. reportaron a 22 pacientes con cáncer de esófago que fueron sometidos a esofagectomía transmediastinal sin toracotomía con apertura amplia del diafragma, el 92% correspondieron al estadio III, 4 por ciento al estadio II, 4 por ciento al estadio I; solo un paciente falleció por mediastinitis y sepsis post-operatoria y representó 4.54% de mortalidad hospitalaria. Espejo y col. en un estudio realizado en el HNERM durante el período 1995 a 2001 demostró que el cáncer de esófago ocupa el cuarto lugar entre las neoplasias malignas del aparato digestivo con comprobación histológica; el cáncer de esófago resultó ser 13 veces menos frecuente que el cáncer gástrico. (5)

En el estudio de Pérez et al. (5) Se incluyó a 106 pacientes con diagnóstico de neoplasia primaria esofágica entre el 2001 y el 2006. La edad promedio fue de 70,2 años, siendo la mínima de 41 años y la máxima de 94 años. Los pacientes fueron predominantemente varones (75.5%). Histológicamente los tumores fueron predominantemente de tipo epidermoide (82,1%) y adenocarcinomas (16%). Se encontró un caso de carcinoma neuroendocrino y un caso mixto de adenocarcinoma y carcinoma epidermoide. El grupo de edad más afectado en ambos sexos fue el de los 70 a 79 años donde se ubicaron 46.2% de los pacientes.

El estadiaje se basa en la clasificación TNM (Extensión del tumor, afectación nodal y la presencia de metástasis) de la American Joint Comitee on Cancer (AJCC). Esta

información se obtiene de exploración quirúrgica y la data clínica obtenida previamente al momento de la resección quirúrgica.

- Tumor. Describe cuánto se ha extendido el tumor hacia el estómago. Algunos estadios se dividen en grupos más pequeños que permiten describir el tumor aún con más detalle:
  - TX: No se puede evaluar el tumor primario.
  - T0: No hay evidencia de tumor primario en el esófago.
  - Tis: Displasia de grado alto. Incluye todo el epitelio neoplásico no invasor que anteriormente se llamaba carcinoma in situ.
  - T1: El tumor invade la lámina propia, la mucosa muscularis o submucosa.
    - T1a: El tumor invade la lámina propia o la muscularis mucosae.
    - T1b: El tumor ha invadido la submucosa.
  - T2: El tumor ha invadido la lámina muscular propia (la capa muscular del esófago).
  - T3: El tumor ha crecido a través de todas las capas musculares hasta el tejido conectivo fuera del esófago (adventicia), pero no ha penetrado la membrana peritoneal o serosa..
  - T4: El tumor ha crecido a través de todas las capas musculares hasta el tejido conectivo fuera del esófago y ha penetrado la membrana peritoneal o serosa, o los órganos que rodean al esófago.
    - T4a: Tumor resecable invade la pleura, pericardio o diafragma.
    - T4b: Tumor irresecable invade otras estructuras adyacentes, como la aorta, cuerpo vertebral, tráquea, etc.
- Nodos o Ganglios (N). Corresponde a los ganglios linfáticos.
  - NX: Los ganglios linfáticos regionales no pueden evaluarse.
  - N0: El cáncer no se ha diseminado a los ganglios linfáticos regionales.
  - N1: El cáncer se ha diseminado a 1 o 2 ganglios linfáticos regionales.

- N2: El cáncer se ha diseminado a entre 3 y 6 ganglios linfáticos regionales.
- N3: El cáncer se ha diseminado a 7 ó más ganglios linfáticos regionales.
- Metástasis a distancia. La “M” indica si el cáncer se diseminó al resto del cuerpo.
  - MX: No se puede evaluar la metástasis a distancia.
  - M0: El cáncer no se ha diseminado.
  - M1: El cáncer se ha diseminado a otra u otras partes del cuerpo.

Establecida la caracterización y al combinarlos se obtienen los estadios de la enfermedad de acuerdo a la clasificación actualizada de la American Joint Comitee on Cancer:

#### Estadificación del adenocarcinoma de esófago

Estadio	T	N	M
<b>0</b>	Tis (HGD)	N0	M0
<b>IA</b>	T1	N0	M0
<b>IB</b>	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
<b>IIA</b>	T2	N0	M0
<b>IIB</b>	T3	N0	M0
	T1–2	N1	M0
<b>IIIA</b>	T1–2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4a	N0	M0
<b>IIIB</b>	T3	N2	M0
<b>IIIC</b>	T4a	N1–2	M0
	T4b	Cualquiera	M0
	Cualquiera	N3	M0
<b>IV</b>	Cualquiera	Cualquiera	M1

- Cáncer recurrente: Es aquel que vuelve a aparecer después del tratamiento. Puede ser local (aparece en el lugar donde se originó) o metastásica a distancia (aparece en otra área del cuerpo diferente al de origen). Si se produce una recurrencia, es posible que sea necesario volver a determinar el estadio del cáncer (redeterminación) mediante el uso del sistema antes mencionado.

El sistema de estadificación actual para el cáncer del esófago se basa mayormente en datos retrospectivos del Comité Japonés para el Registro del Carcinoma del Esófago. Este se aplica más bien a los pacientes con carcinoma escamoso del tercio superior y medio del esófago, que a los que tienen adenocarcinoma de la unión esofágica y gastroesofágica distal, cada vez más común. Se ha criticado en particular la clasificación de los ganglios linfáticos abdominales afectados como enfermedad M1. La presencia de ganglios linfáticos abdominales positivos no parece acarrear un pronóstico tan grave como el de las metástasis a los órganos distales. No hay que pensar necesariamente que los pacientes que presentan linfadenopatía regional o del eje celiaco tienen enfermedad no resecable debido a la metástasis. Siempre que sea posible, se debe realizar la resección completa del tumor primario y una linfadenectomía apropiada. (12)

### 3.3 Adenocarcinoma de estómago

En el caso del cáncer de estómago, en EEUU, durante el año 2008 se diagnosticaron 21500 nuevos casos en adultos; sin embargo este es muy raro en pediatría representando de ese volumen de casos en menores de 30 años 1-3% y en niños y adolescentes un 0,05%. De estos cánceres la mayoría corresponden a tumores estromales gastrointestinales (GIST), linfomas o sarcomas de tejidos blandos y menos del 5% corresponden a los adenocarcinomas en la población infantil; sin embargo en la población adulta es el 95% el adenocarcinoma. De todas las tumoraciones gastrointestinales en pediatría sólo el 1% corresponden a los adenocarcinomas gástricos primarios. Aproximadamente la mitad de todas las neoplasias gástricas se ubican en el estómago distal, pudiendo comprometer los omentos y los ganglios. El diagnóstico diferencial del carcinoma gástrico en niños incluye al Síndrome de Peutz-Jeghers y tumores miofibroblásticos inflamatorios, entre otros. Los adenocarcinomas gástricos se diseminan vía linfática y sanguínea llegando a los pulmones, hígado y páncreas; y de manera directa en el peritoneo. Estas lesiones pueden infiltrar la submucosa, extendiéndose directamente y envolviendo el esófago, duodeno, páncreas o colon. (4)

El cáncer gástrico no es una única enfermedad. El 95% de neoplasias gástricas se originan del epitelio glandular y se denominan adenocarcinomas. Se han propuesto muchos sistemas de clasificación basados en sus características macroscópicas



(Borrmann), o exclusivamente sobre el patrón de crecimiento histológico tumoral (Ming, Carniero, Goseki). Actualmente las clasificaciones más comúnmente EEUUdas son la de Lauren y la de la World Health Organization (WHO). Recientemente las clasificaciones basadas sobre la expresión de perfiles genéticos y proteómicos se han propuesto para su uso pero aún este no es de rutina. (13, 14)

<b>Table 1</b> <b>Lauren and World Health Organization classification systems of gastric cancer</b>	
<b>Lauren</b>	<b>World Health Organization 2010</b>
Intestinal type	Papillary adenocarcinoma Tubular adenocarcinoma Mucinous adenocarcinoma
Diffuse type	Poorly cohesive carcinoma (including signet ring cell carcinoma and other variants)
Mixed type (equal intestinal and diffuse)	Mixed type, mixture of glandular (tubular/papillary) and poorly cohesive/signet ring
Indeterminate	Undifferentiated carcinoma Adenosquamous carcinoma Carcinoma with lymphoid stroma (medullary carcinoma) Hepatoid adenocarcinoma Squamous cell carcinoma

### **Clasificación del cáncer gástrico de acuerdo las clasificaciones de Lauren y de la WHO (13)**

El esquema de Lauren separa los adenocarcinomas gástricos en dos tipos primarios: intestinal o difuso. Las características clínico-patológicas se resumen en el cuadro inferior. Actualmente se considera que las incidencias de ambos tipos son equivalentes en el hemisferio occidental. El adenocarcinoma de tipo intestinal se caracteriza por la formación de glándulas que exhiben diferentes grados de diferenciación y producción extracelular de mucina. El de tipo difuso se compone de células pobremente cohesionada con o sin formación de glándulas; este tipo usualmente contiene células con abundante producción de mucina intracelular conocidas como “células en anillo de sello”

Table 2 Clinicopathologic features of intestinal and diffuse types of gastric adenocarcinoma		
	Intestinal Type	Diffuse Type
Gender	Males > females (2:1)	Males = females
Age	Older age (>50 y)	Younger age (<50 y)
Areas	High-risk (Japan, China, Korea)	Uniform across the world
Incidence	Decreasing	Increasing
Inheritance	Hereditary nonpolyposis colorectal cancer, adenomatous polyposis coli	Hereditary diffuse gastric cancer
Location	Antrum (distal)	Corpus/body, but may arise anywhere in the stomach
Growth pattern	Usually exophytic	Flat, ulcerated, linitis plastica
Histology	Gland formation, extracellular mucin	Loss of cohesion, signet ring cells, no glands
Precursors	Correa pathway: chronic <i>Helicobacter pylori</i> gastritis, atrophy, metaplasia, dysplasia	Carneiro pathway: signet ring carcinoma in situ in hereditary diffuse gastric cancer

### Características clínico patológicas del adenocarcinoma gástrico intestinal o difuso (13)

La WHO en el 2010 revisó la clasificación del adenocarcinoma gástrico de acuerdo a los patrones morfológicos comúnmente exhibidos por tumores en otras ubicaciones gastrointestinales como el intestino delgado, ampolla de Vater y colon, resultando en una clasificación más uniforme de los tumores gastrointestinales como un todo. Esta clasificación reconoce cinco tipos principales de adenocarcinoma gástrico basados en el patrón de crecimiento histológico predominante:

- Papilar
- Tubular
- Mucinoso (tumores con acumulaciones mucinosas que exceden el 50% del tumor)
- Pobremente cohesivo (Incluyendo carcinoma de células en anillo de sello y otras variantes).
- Adenocarcinoma mixto
- Variantes poco comunes incluyen el de células escamosas, adenoescamoso, hepatoide, células parietales, células de Paneth, micropapilar y subtipos indiferenciados y carcinoma con estroma linfoide (carcinoma medular).

Los subtipos de adenocarcinoma gástrico intestinal y difuso se creen son el resultado de dos distintas vías patogénicas: La vía de Correa para el tipo 2 intestinal y el modelo de Carneiro para el adenocarcinoma de tipo difuso hereditario. Correa postuló que el

adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal es la consecuencia de cambios progresivos en la mucosa gástrica que transforman la mucosa gástrica normal en un carcinoma a través de pasos subsecuentes: desarrollo de la inflamación, atrofia, metaplasia y displasia. Estos cambios morfológicos son la expresión de múltiples alteraciones genéticas que toman muchos años en desarrollarse.(13)

La gastritis crónica es el más importante y más estudiado factor de riesgo para el cáncer gástrico de tipo intestinal. La gastritis autoinmune y la gastritis asociada a *Helicobacter pylori* son las condiciones inflamatorias más comunes que llevan al desarrollo de gastritis crónica y cáncer. (13)

Los atributos morfológicos de la gastritis crónica incluyen infiltrados conteniendo células inflamatorias conteniendo células mononucleares, predominantemente linfocitos y células plasmáticas. La actividad es determinada por la presencia de células inflamatorias agudas (neutrófilos) con un espectro de grados: leve (neutrófilos infiltrando el epitelio), moderado (abscesos intracrípticos), a severos (erosiones y ulceraciones). (13)

En el caso de la gastritis crónica asociada a *Helicobacter pylori* tenemos que resaltar que la mitad de la población mundial está infectada y el *Helicobacter pylori* es la única bacteria considerada como carcinógeno clase I por la OMS; sin embargo sólo del 1-3% de los infectados desarrollará cáncer gástrico por lo que hay otros factores alrededor de su desarrollo. En los adenocarcinomas gástricos de tipo intestinal el *H. pylori* está implicado en el proceso de la gastritis atrófica a la metaplasia intestinal y displasia. En contraste los de tipo difuso no tienen lesiones precursoras reconocibles a pesar de la gastritis crónica. (13)

La gastritis autoinmune representa menos del 5% de todos los casos de gastritis crónica y es consecuencia de la destrucción de las células parietales mediada por mecanismos autoinmunes y se restringe al cuerpo y al fondo y está asociada con una característica hiperplasia de células neuroendocrinas. La escasa secreción del factor intrínseco

gástrico produce una baja absorción de cobalamina y anemia perniciosa; tardíamente hay un riesgo tres veces superior de desarrollar cáncer gástrico; la mayoría adenocarcinomas de tipo intestinal. Los tumores neuroendocrinos gástricos de tipo 1 (carcinoides) están asociados con gastritis atrófica autoinmune; sin embargo es indolente en su comportamiento. (13)

La metaplasia es un cambio potencialmente reversible en el que una tipo de células adultas es reemplazada por otro tipo para soportar un ambiente adverso. En el estómago se reconocen tres tipos de metaplasia:

- Metaplasia que expresa polipéptidos espasmolíticos (SPEM): Es una metaplasia de línea celular mucosa con características morfológicas y fenotípicas de células antrales profundas incluyendo una fuerte expresión de factor trefoil 2 (TFF2), previamente denominado polipéptido espasmolítico 2 (PS2) y MUC6. La familia TFF juega un rol en la protección y reparación de la mucosa gastrointestinal, las TFF1 y 2 son específicas de la mucosa gástrica, sin embargo la TFF3, también llamada factor trefoil intestinal es expresado en altos niveles en las células de goblet del intestino delgado y grueso en condiciones fisiológicas normales y también en la metaplasia intestinal del estómago y carcinoma gástrico. MUC6 que es una proteína codificada por el gen MUC6 ubicado en el Cromosoma 11p 5.5 que puede proveer un mecanismo para la modulación de composición de la capa protectora de moco contra la secreción ácida o la presencia de bacterias y agentes nocivos en el lumen. Juega un importante rol en la citoprotección de las superficies epiteliales y se usa como marcador tumoral. (15) Sin embargo hay una ausencia de las células G productoras de gastrina. Esta metaplasia fue detectada en el 68% de los pacientes con infección por *H. pylori* y también es vista en el modelo de la gastritis atrófica autoinmune reemplazando las células parietales del cuerpo. Se ha demostrado recientemente que esta metaplasia está relacionada con 90% de cáncer gástrico y que sería un evento preneoplásico; actualmente hay evidencia que lo presenta como un paso previo al desarrollo de la metaplasia intestinal. Sin embargo aún

permanece incierta si el SPEM o la metaplasia intestinal son verdaderos precursores para el adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal o si están meramente asociados al proceso carcinogénico.

- Metaplasia intestinal (IM): puede desarrollarse en el contexto del SPEM o en la mucosa antral secretante nativa o en el epitelio del cardias. Se reconocen tres tipos de metaplasia:
  - Metaplasia intestinal tipo I: también denominada metaplasia tipo intestino delgado o metaplasia completa. Consiste en el cambio de la mucosa gástrica normal por enterocitos maduros con bordes en cepillo, células de Paneth, células de goblet (secretantes de sialomucinas). La metaplasia intestinal completa se caracteriza por la expresión de mucina intestinal MUC2 y una marcada disminución de las mucinas “gástricas” MUC1, MUC5AC y MUC6. Es el tipo predominante que se observa en las biopsias con metaplasia intestinal en condiciones benignas: 73%; en úlceras gástricas aparece en un 70% y 76% en gastritis crónica.
  - Metaplasia intestinal tipo II o incompleta, inmadura o de tipo colónico. Se caracteriza por la escasez o ausencia de células absortivas y la presencia de células columnares “intermedias” en diferentes estadios de diferenciación, secretando sialomucinas neutras o ácidas y células de goblet secretando sialomucinas y ocasionalmente sulfomucinas.
  - Metaplasia intestinal tipo 3: En este tipo la mucina principal secretada por las “células intermedias” es una sulfomucina ácida en vez de una sialomucina. Las metaplasia intestinales tipo II y III mantienen la expresión de las mucinas “gástricas” : MUC1, MUC5AC y MUC6 La metaplasia intestinal de tipo III se ha identificado sólo en el 9.8% de las biopsias con metaplasia intestinal y tiene la más alta incidencia en carcinoma: 35% que en condiciones benignas:7%
- Metaplasia pancreática: No tiene repercusión clínica y es más comúnmente vista en el estómago proximal.

A nivel molecular todos los tipos de metaplasia intestinal expresan CDX2, un factor de transcripción intestinal expresado normalmente en el epitelio intestinal normal.

Esta subclasificación no se realiza de rutina pues aún no hay evidencia concluyente de la asociación entre estos subtipos y el riesgo de cáncer. Al momento, la reversibilidad de la metaplasia que compromete la mucosa gástrica es controversial. Algunos estudios han asociado la erradicación del *H. pylori* con la reversión de la metaplasia intestinal; pero en otros el riesgo de cáncer disminuye únicamente después de la erradicación en pacientes con mucosa no atrófica. (13)

La displasia gástrica (neoplasia intraepitelial) es definida por la OMS como la presencia histológica de epitelio neoplásico inequívoco sin evidencia de invasión tisular. Se han presentado múltiples intentos de estandarización para uniformizar criterios entre los patólogos occidentales y los japoneses; así la última clasificación del 2010 de la OMS recoge que el carcinoma no invasivo (carcinoma in situ) está incluido en la categoría de neoplasia no invasiva de alto grado (displasia) en la clasificación de Viena o Padua, el cual corresponde a la neoplasia intraepitelial de alto grado (displasia) en la clasificación de la OMS 2010. El término “adenoma” es usado en las lesiones polipoides elevadas, mientras que displasia no adenomatosa se reserva para las lesiones planas o deprimidas; este último grupo no es tan obvio con la endoscopia de luz blanca estándar, éstas lesiones se pueden observar mejor con una cromoesndoscopia que consiste en la tinción de la mucosa mediante colorantes, de tal manera que sea posible extraer mayor información de los elementos visualizados o imágenes de banda estrecha, que se basa en la modificación del ancho de banda de la luz emitida y posibilita una valoración en detalle de la superficie mucosa y su patrón vascular. (13,16) Recientemente se ha descrito una displasia críptica limitada a la región de la cripta gástrica sin compromiso de la superficie epitelial característico de la displasia tradicionalmente descrita. (13)

**Box 1****WHO (2010) classification of gastric dysplasia (epithelial neoplasia)**

1. Negative for intraepithelial neoplasia (dysplasia)
2. Indefinite for intraepithelial neoplasia (dysplasia)
3. Intraepithelial neoplasia (dysplasia)
  - a. Low-grade intraepithelial neoplasia (dysplasia)
  - b. High-grade intraepithelial neoplasia (dysplasia)
4. Intramucosal invasive neoplasia/intramucosal carcinoma
5. Invasive neoplasia

**Clasificación de la displasia gástrica (neoplasia intraepitelial) OMS 2010 (13)**

Se han descrito dos tipos histológicos de displasia primaria gástrica:

- Displasia gástrica intestinal (Tipo I o adenomatosa): La más común, similar a los adenomas colónicos, puede ser reconocido histológicamente por sus núcleos celulares columnares pseudoestratificados, hipercromáticos con forma de lápiz. El fenotipo intestinal expresa MUC2, CDX2 y CD10 por inmunohistoquímica
- Displasia gástrica (Tipo II o foveolar) característicamente presentan una capa glandular única de epitelio cuboidal a columnar de citoplasma pálido o claro y núcleos redondos a ovalados con nucléolos prominentes variables. Inmunohistoquímicamente expresan mucinas gástricas como TFF1 y una baja expresión de CDX2 y CD10 (MUC5AC<sup>+</sup>, MUC6<sup>+</sup>/CD10<sup>-</sup>/CDX2<sup>-</sup>).

Estos hallazgos; sin embargo al momento actual no tienen repercusión clínica pues el significado de estos subtipos permanecen siendo controversiales. (13)

La prevalencia de la displasia varía desde menos del 4% en occidente hasta un 20% en áreas de alta prevalencia como China y Colombia. La historia natural de la displasia gástrica depende de su grado, extensión y apariencia de la superficie (polipoide versus lesión plana o deprimida). La displasia se gradúa basada en sus características citológicas y de la arquitectura celular en bajo o alto grado:

- Displasia de bajo grado (LGD) se caracteriza por anomalías mínimas en la arquitectura y atipia celular leve a moderada. Los núcleos celulares son hipercromáticos, elongados o pseudoestratificados y la actividad mitótica es baja.

- Displasia de alto grado (HGD) se distingue por la presencia de desorden en la arquitectura celular con pérdida de la polaridad nuclear y atipia citológica marcada con núcleos redondeados una razón elevada núcleo/citoplasma, nucléolos prominentes y una elevada actividad mitótica incluyendo figuras mitóticas atípicas.

En las LGD diagnosticadas en biopsias endoscópicas se ha observado una regresión de las lesiones que varía entre 38% a 75%, persistencia de las mismas en un 19% a 50% y una progresión a HGD entre 0% a 9%. Muchos estudios han señalado que esta progresión a lesiones de alto grado no se da de manera rápida y por ello un grupo de investigadores aboga por una observación endoscópica reglada de las lesiones; sin embargo otro grupo sugiere la remoción endoscópica de las lesiones de bajo grado a caEEUU de la discrepancia entre los especímenes obtenidos mediante biopsia con fórceps y los obtenidos mediante resección que tienen un rango de 19% a 35%. El mejor predictor de manera independiente de progresión a lesiones de alto grado es el tamaño mayor a 2 cm y la presencia de lesiones deprimidas en la endoscopia. (13)

Las HGD sólo regresionan hasta un 16% de los casos, persiste en 14% a 58% y progresa en un rango de 10% a 100% de los casos a un carcinoma invasivo. En una cohorte de pacientes con lesiones pre malignas el 25% de los pacientes aproximadamente desarrollo carcinoma en 1 año de seguimiento. Por ello, una HGD diagnosticada por material de biopsia por fórceps debe pasar a una resección de la mucosa vía endoscópica. (13)

Los pólipos gástricos son lesiones que se proyectan por encima del plano de la superficie de la mucosa gástrica. Los pólipos glandulares fúndicos (FGP) son los más comunes (77% de todos los pólipos gástricos), seguidos por los pólipos hiperplásicos y adenomas. Los FGP ocurren en dos contextos clínicos diferentes: esporádicos o sindrómicos. El desarrollo de lesiones displásicas en FGP esporádicos es extremadamente raro (<1%) y no hay una asociación entre FGP y cáncer gástrico. Sin embargo los FGP pueden observarse en el contexto de un síndrome de poliposis adenomatosa familiar; este cuadro clínico se presenta en pacientes jóvenes y con numerosos FGP. La displasia se



observa en más del 48% de las lesiones poliposas, pero la progresión a carcinoma es rara en la población norteamericana. Recientemente se ha descrito un síndrome de cáncer gástrico hereditario, autosómico dominante, que se caracteriza por adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal y un síndrome de poliposis intestinal proximal. (13)

La mayoría de pólipos hiperplásicos están asociados con gastritis crónica e infección por *H. pylori*; se pueden encontrar lesiones displásicas en un 1-3% de los casos usualmente asociados a lesiones mayores a 2 cm y en pacientes adultos mayores. La escisión completa de la lesión con un exhaustivo examen histológico de la pieza se considera curativo incluso si hay displasia o carcinoma intramucoso presentes en la lesión. (13)

Los adenomas gástricos son lesiones polipoides elevadas que exhiben lesiones displásicas de alto o bajo grado y compromete entre el 0,75% y el 3,5% de todos los pólipos gástricos en los países occidentales en contraste con el 9% a 20% en áreas de alto riesgo de cáncer gástrico. Histológicamente los adenomas gástricos pueden ser clasificados como: tubulares, túbulo-vellosos o vellosos de acuerdo a su arquitectura. Los adenomas gástricos pueden ser subtipificados como basados en el fenotipo epitelial en tipo gástrico o intestinal. El tipo intestinal es el más común y contiene células de Paneth, de goblet y absortivas. Se ha descrito también uno puramente compuesto por células de Paneth. Los de tipo gástrico pueden ser clasificados como foveolares o de tipo pilórico. (13)

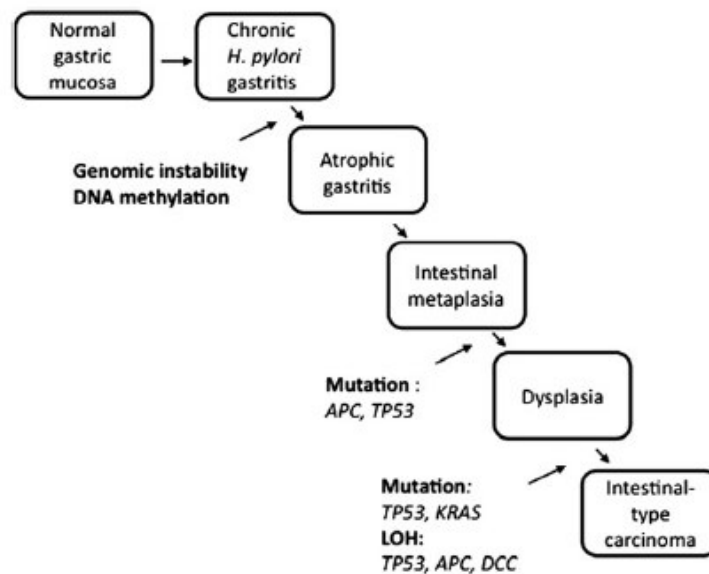
El adenocarcinoma intramucoso se define como la invasión inequívoca por células neoplásicas de la muscularis mucosae y la lámina propia pero que no llega a la submucosa. Los criterios histológicos para la invasión incluye la presencia de células únicas o pequeños acúmulos celulares, vasos sanguíneos irregulares de las células tumorales alrededor de la lámina propia o la complejidad arquitectónica marcada con glándulas fusionadas. La diferenciación entre un adenocarcinoma intramucoso y una HGD puede ser muy difícil; sin embargo debido al mínimo riesgo de diseminación en los ganglios linfáticos (0-7%) su manejo es similar. El pronóstico de sobrevida a

5 años de los adenocarcinomas gástricos intramucosos es cercano al 100%. (13)

El cáncer gástrico precoz (EGC) se define como invasión tumoral intramucosa o submucosa independiente del compromiso de ganglios linfáticos; representa en el mundo occidental del 15%-21% de todos los cánceres gástricos, pero en Japón llega hasta el 50%. Estas diferencias se atribuyen a los programas de tamizaje endoscópico que se realizan en Japón; aunque las diferencias diagnósticas también juegan un rol. La Asociación Japonesa de Cáncer Gástrico ha agrupado la clasificación de cáncer gástrico precoz en: formas protruidas, elevadas, planas, deprimidas, excavadas y combinadas. Sin embargo esta sub tipificación se asocia de manera débil con la apariencia microscópica y el pronóstico. Histológicamente la mayoría de EGC son adenocarcinomas de tipo intestinal, mientras que el carcinoma con células en anillo de sello representan el 26% de los casos. El pronóstico de sobrevida a 5 años de los EGC es cercano al 90%. (13)

Los adenocarcinomas gástricos de tipo intestinal son usualmente tumores tipo bulky con una variedad de lesiones gruesas incluyendo los sub tipos ulcerados, fungoides y polipoides. Son histológicamente semejantes al adenocarcinoma colorrectal con formación de glándulas en diferentes estadios de diferenciación y producción extracelular de mucinas. La graduación de los tumores van de los bien diferenciados (>95% del tumor compuesto por glándulas); moderadamente diferenciado (50% - 95% del tumor compuesto por glándulas) y pobremente diferenciado (<50%). La distinción morfológica entre los adenocarcinomas gástricos de tipo intestinal pobremente diferenciados y los tumores de tipo difuso es problemática. El fenotipo inmunohistoquímico es similar para los dos tipos (intestinal y difuso), ambos se tiñen con queratinas de alto y bajo peso molecular y se positivos para TTF3 y CDX2. MUC2, MUC5AC y MUC6 son expresados frecuentemente en el adenocarcinoma gástrico pero no distinguen ambos subtipos. MUC1 se expresa en mayor modo en el de tipo intestinal pero también se expresa en el de tipo difuso. El adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal tiende a metastatizar primariamente por vía linfática empezando por los vasos

linfáticos regionales de las curvaturas menor y mayor, porta hepatis y región sub pilórica. Las metástasis a distancia también ocurren principalmente a nivel de la región supraclavicular (ganglio de Virchow). La profundidad de la invasión y la extensión a los ganglios y la presencia de las metástasis a distancia al momento del diagnóstico. En EEUU la mayoría de pacientes con cáncer gástrico avanzado tienen una sobrevida a 5 años que no supera el 30%. (13)



**Fig. 2.** The Correa cascade of gastric carcinogenesis. The intestinal type of gastric cancer is a multistep process with multiple genetic and epigenetic alterations that may take years or even decades to develop.

### Modelo de Correa para el desarrollo del Adenocarcinoma de estómago de tipo intestinal (13)

En el caso del adenocarcinoma de estómago de tipo difuso éste se caracteriza por presentar una pared gástrica difEEUUmente adelgazada, clásicamente conocida como “linitis plástica.” Histológicamente, este tipo de cáncer es mejor reconocido por un patrón de crecimiento difuso discohesivo y la presencia de células en anillo de sello así como células plasmocitoides, histiocíticas, anaplásicas y desmoplásicas como variantes. La mayoría de ellos son de tipo esporádico; sin embargo la agrupación familiar está presente en un 10 % y en 1-3% es un síndrome hereditario. Es en este grupo en el que se

ha estudiado el modelo para el Cáncer gástrico difuso hereditario (HDGC) propuesto por Carneiro(13).

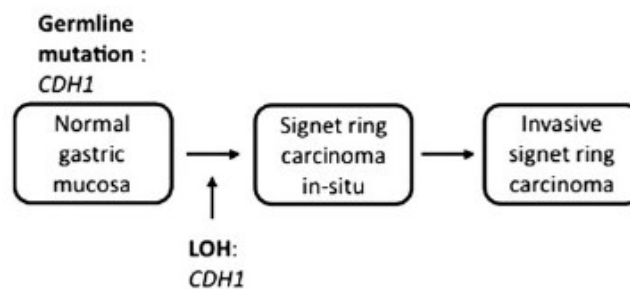
El adenocarcinoma de tipo difuso se caracteriza por la alteración en moléculas relacionadas en las interacciones célula-célula y la adhesión resultando en la invasión de grupos celulares pequeños incluso células únicas. En el cáncer gástrico se ha encontrado que tres principales proteínas de unión epitelial están desreguladas:

- Cadherina E (epitelial) molécula de adhesión celular calcio dependiente
- Proteínas de unión estrecha incluyendo la familia de proteínas de Claudina y
- Las proteínas de unión gap, incluyendo las conexinas.

Las mutaciones de la línea germinal en el gen CDH1 de la cadherina-E ubicada en el cromosoma 16 q22 (17) son la base genética del síndrome autosómico dominante HDGC que está asociado a cáncer gástrico difuso y a carcinoma lobular de mama. Estas mutaciones en línea germinal son responsables en un 30-40% de los casos de HDGC y se han descrito a la fecha 122 mutaciones en este gen. Sin embargo se requiere un segundo golpe para iniciar la neoplasia en los portadores mutantes. Esto ocurre en la mayoría de casos esporádicos o hereditarios por hipermetilación del promotor CDH1, lo que da como resultado una baja o ausente expresión de la proteína Cadherina-E pero no la suprime del todo. AcaEEUU de que el 60-70% de los casos de HDGC no se explican únicamente con esta mutación hace buscar otros genes candidatos.(13)

En el modelo de Carneiro la lesión precursora del carcinoma con células en anillo de sello ha sido identificada como carcinoma con células en anillo de sello in situ, el cual puede mostrar diseminación pagetoide de las células en anillo de sello bajo el epitelio foveolar normal semejante al carcinoma lobular de mama in situ. Histológicamente estos carcinomas in situ se caracterizan por glándulas y foveolas con membranas basales intactas total o parcialmente delineadas por células en anillo de sello con núcleos hipercromáticos excéntricos y vacuolas mucosas. La ausencia o baja cantidad de cadherina-E es señal que su inactivación es un evento precoz en su desarrollo. (13)

La distribución de los focos tumorales en la topografía del estómago aún es materia de discusión ubicándose en algunos estudios en cardias, región pre pilórica; otros en el estómago distal y la zona de transición del cuerpo y del antro. Usualmente los focos tumorales son múltiples y varían de tamaño de 0,1 a 10 mm. Actualmente no hay alteraciones epigenéticas que muestren correlación con el desarrollo de esta patología. Estos cambios incluyen gastritis no atrófica *H. pylori* negativa e hiperplasia foveolar con depresiones de epitelio superficial y cambios globoides focales, descritos como un incremento de la retención de mucina en el citoplasma supra nuclear sin atipia nuclear o disrupción de estructuras epiteliales. (13)



**Fig. 5.** The Carneiro model of hereditary diffuse gastric cancer. Germline mutations in the E-cadherin gene *CDH1* are responsible for 30% to 40% of hereditary diffuse gastric cancer syndrome. The second hit occurs in most cases by epigenetic silencing of *CDH1* promoter by hypermethylation.

### **Modelo de Carneiro para el desarrollo del Adenocarcinoma de estómago de tipo difuso (13)**

Tahara y Yasui han propuesto un modelo que resume la secuencia de eventos moleculares para el desarrollo del carcinoma gástrico intestinal y difuso, incorporando el modelo de Correa. (14,18) Hay alteraciones comunes en ambos tipos como la mutación de p53, sobreexpresión/amplificación de ciclina E o transcritos aberrantes de CD44. Otras como mutaciones de KRAS, de *CDH1* y amplificaciones de HER2, FGFR2 y MET parece ser más específico de uno de los tipos histológicos. (14)

La predisposición genética se manifiesta en que un 10% de todos los casos de cáncer gástrico presenta agrupación familiar, pero sólo 1-3% de los cánceres gástricos está relacionado a síndromes de predisposición al carcinoma gástrico como el carcinoma gástrico difuso hereditario, cáncer de colon no polipósico hereditario (Sd. De Lynch), poliposis adenomatosa familiar (PAF), Sd. De Peutz-Jeghers, Sd. De Li-Fraumeni y el cáncer familiar de mama y ovario. (4, 14,19) Observamos la presencia de la mutación en línea germinal de CDH1 (cadherina-E) en el adenocarcinoma gástrico difuso, pero no en el tipo intestinal (13, 14). En contraste, la mutación en línea germinal de los genes reparadores de mal apareamiento de DNA se aprecia en el tipo intestinal (Sd. de cáncer de colon no polipósico hereditario) en un 79%. (14)

Una de las características del desarrollo del cáncer es la desestabilización del genoma, que se encuentra en los diferentes subtipos histológicos de carcinoma gástrico y se piensa que es una de las etapas iniciales en la carcinogénesis. Se han encontrado tres fenotipos de inestabilidad genética:

- Inestabilidad de los microsatélites (MSI) producido por un defecto (deficiencia o inactivación) en la vía de los genes reparadores de DNA malpareados produciendo proteínas defectuosas MLH1, MSH2, MSH6 o PMS2 incapaces de corregir los errores en la replicación del DNA durante la síntesis de DNA apareciendo nuevos alelos anormales. Todo ello lleva a subsecuentes cambios genéticos en el marco de lectura del DNA. Este tipo de inestabilidad se ha reportado entre el 15-38% de carcinomas gástricos, pero esto es fuertemente dependiente del número de loci investigados. Así mismo es más frecuente en el adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal, pacientes ancianas, y lesiones de tipo distal. En la mayoría de adenocarcinomas gástricos esta inestabilidad se produjo por hipermetilación del promotor de MHL1
- Inestabilidad cromosómica (CIN) que se caracteriza por una incrementada pérdida o ganancia de cromosomas enteros o partes durante la división celular debido a mutaciones en genes controladores de la segregación del material genético durante la mitosis; pueden llevar a la inactivación de genes supresores de tumores o a la activación de oncogenes. Se define como un proceso dinámico que puede ser medido con marcadores subrogados como citometría de DNA

para determinar cambios en el contenido de DNA nuclear (ploidía DNA), hibridación genómica comparativa (CGH) u otros métodos como FISH para determinar el número de copias de los genes o estudios de pérdida de heterozigocidad (LOH) con esta técnica se han hallado pérdidas en los cromosomas 6q, 8p, 16q y 22q que pueden estar relacionadas al pronóstico del paciente.

- Fenotipo metilador en islas de citosina y guanina (CIMP). La metilación aberrante de regiones ricas en citosina y guanina (CpG) se encuentra incrementada en la mucosa normal de pacientes con condiciones inflamatorias crónicas como infecciones virales por Epstein-Barr o bacterianas como *H. pylori* y se consideran lesiones precursoras de cáncer gástrico. El resultado es el silenciamiento de genes supresores de tumores que llevan a crecimiento celular descontrolado, invasión vascular y metástasis. Se ha descrito en más de un 50% de los carcinomas gástricos. Hay datos que sugieren que esta inestabilidad genética es más frecuentemente vista en el cáncer gástrico difuso y proximal; sin embargo la relación con el pronóstico permanece controversial. (14)

Muchos genes han sido analizados en un intento de entender mejor la carcinogénesis del adenocarcinoma gástrico, su progresión y tratar de hallar marcadores para el diagnóstico, pronóstico, predicción del riesgo y potenciales objetivos farmacológicos. (14)

El oncogén MET codifica un receptor transmembrana tirosin kinasa que enlaza el factor de crecimiento del hepatocito y es muy amplificado en el carcinoma gástrico difuso y no en de tipo intestinal (39% a 19%). Con el advenimiento de los inhibidores de MET se han conducido nuevos estudios demostrando que MET se encontraba amplificado en un 21% de los pacientes con carcinoma gástrico y se relacionaba con una pobre sobrevida. (14)

Las anormalidades en el sistema del factor de crecimiento del fibroblasto tienden a ser más comúnmente asociadas con el tipo difuso mientras que el tipo intestinal están relacionadas al sistema del factor de crecimiento epidérmico. La amplificación de F-SAM (actualmente denominado receptor del factor de crecimiento del fibroblasto 2

FGFR2) se ha detectado en el carcinoma de tipo difuso y raramente en el de tipo intestinal; en un estudio probó ser un marcador predictivo independiente de pobre sobrevida en el adenocarcinoma gástrico difuso pero no en otro. HST-1 (actualmente denominado factor de crecimiento del fibroblasto 4) fue el primer oncogén identificado en el carcinoma gástrico y se encontró amplificado de manera exclusiva en el adenocarcinoma gástrico metastásico. La expresión de factor de crecimiento fibroblástico básico y FGFR está incrementado de manera frecuente en el carcinoma gástrico indiferenciado y fue asociado a un tamaño tumoral mayor y estadio más avanzado. (14)

El receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2), también conocido como c-erbB2 o HER/neu es una tirosin kinasa que no tiene ningún ligando conocido. Su amplificación y sobreexpresión se ha encontrado en más del 27% de los carcinomas gástricos de tipo intestinal y sólo raramente en el de tipo difuso. La relación entre la expresión o amplificación de HER2 y la sobrevida de los pacientes con cáncer gástrico permanece siendo controversial. En el estudio TOGA la presencia de HER2 predice una respuesta terapéutica a trastuzumab. (14)

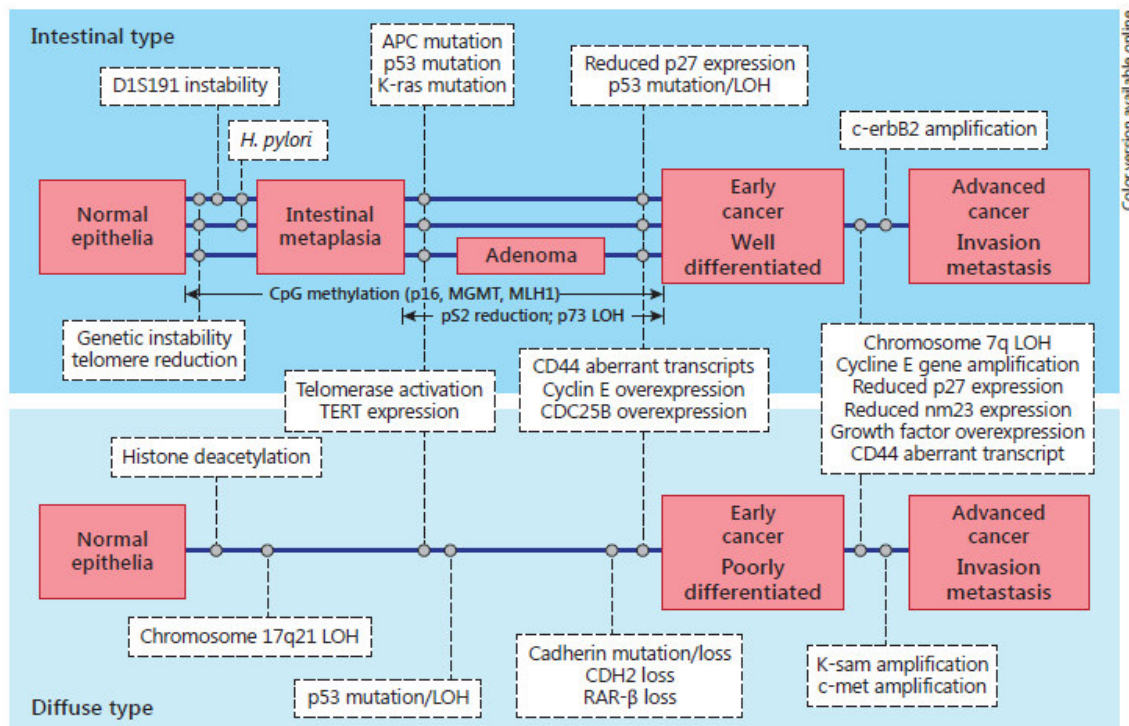
Las mutaciones de KRAS en los codones 12 y 13 se han encontrado en un 5% de los carcinomas gástricos y se encontraron preferentemente en los adenocarcinomas gástricos tipo intestinal bien diferenciados. En contraste con los adenocarcinomas de colon las alteraciones de KRAS en los adenocarcinomas gástricos son más frecuentemente vistos en carcinoma gástrico con MSI. (14)

p53 es una proteína nuclear comprometida en el control del ciclo celular, reparación de DNA y programación de la muerte celular. En el adenocarcinoma gástrico es inactivada por la LOH o mutaciones. Las mutaciones de p53 han sido identificadas en el 60% de los adenocarcinomas gástricos con igual frecuencia en ambos tipos histológicos, lo que lo hace el gen más frecuentemente mutado en el adenocarcinoma gástrico. Mutaciones de p53 también se han hallado en adenomas y en metaplasia intestinal. El impacto en el pronóstico de las mutaciones de p53, LOH y expresión de p53 en adenocarcinoma gástrico permanecen controversiales. (14)



La proteína APC es una proteína multidominio con sitios de enlace para diferentes proteínas incluyendo la vía de señalización de Wnt, componentes de  $\beta$ -catenina, y axina y reguladores del citoesqueleto EB1. APC juega un papel principal en la adhesión celular, migración celular, formación del huso y la segregación de los cromosomas. Las mutaciones de APC son las segundas en frecuencia luego de las de p53, observándose en 30-40% de los adenocarcinomas gástricos de tipo intestinal moderadamente y bien diferenciados. Y en menos del 2% de los de tipo difuso. La LOH en el locus de APC fue asociada con el adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal. Mutaciones de APC se han descrito también en los adenomas de estómago y la metaplasia intestinal indicando todo ello que esto ocurre en etapas precoces del desarrollo del adenocarcinoma gástrico. (14)

RUNX3 es un miembro de la familia de factores de transcripción reguladora de la apoptosis, crecimiento celular y angiogénesis que contienen un dominio runt. RUNX3 está expresado en más del 50% de los cánceres gástricos y han sido asociados con pacientes de mejor pronóstico. La inactivación de RUNX3 en carcinoma gástrico es más frecuentemente producido por la hipermetilación de la región del promotor. (14)



**Fig. 1.** The Yasui/Tahara multistep model of molecular pathogenesis of gastric cancer (reproduced with permission from [94]).

#### **Modelo de la patogénesis molecular de cáncer gástrico propuesto por Yasui/Tahara (14)**

A pesar que el HDGC no está asociado a presencia de *H. pylori*, hay una fuerte asociación con los casos esporádicos de adenocarcinoma gástrico de tipo difuso. Se ha demostrado que la infección por *H. pylori* induce la metilación del promotor de la cadherina-E y su silenciamiento en la mucosa gástrica de pacientes con cáncer gástrico y en pacientes no neoplásicos y q esta metilación a su vez puede ser reversible con la erradicación del *H. pylori*. (13, 14)

Las mutaciones somáticas en la cadherina-E fueron identificadas en 50-70% de los casos de adenocarcinoma gástrico difuso y no se observó fue detectado con poca frecuencia la presencia de mutaciones silenciosas que no afectaron la estructura proteica de la cadherina-E en el tumor de tipo intestinal. Las mutaciones de CDH1 en línea germinal han sido detectadas de novo en 4-7% de los cánceres gástricos de aparición precoz en menores de 35 años. (13)

Se ha observado que el comportamiento biológico de los pacientes con adenocarcinoma gástrico precoz con carcinoma de células en anillo de sello difiere entre el precoz (mucosa y submucosa) y los estadios avanzados de la enfermedad; los primeros tienen mejor pronóstico. En contraste, la supervivencia de los pacientes puede ser peor en el adenocarcinoma gástrico con células en anillo de sello comparado con el grupo que no tiene células en anillo de sello. (13)

La mayoría de los casos son esporádicos; sin embargo alrededor de un 10% tienen una agregación familiar. De todos ellos el 1-3 % son diagnosticados de Cáncer gástrico difuso hereditario (HDGC). De acuerdo al International Gastric Cancer Linkage Consortium (IGCLC), los siguientes criterios deben cumplirse para hacer el diagnóstico del HDGC:

- Dos o más casos documentados en familiares de primer o segundo grado, con al menos un caso diagnosticado de cáncer gástrico difuso antes de los 50 años ó.
- Tres o más casos de cáncer gástrico difuso en familiares de primer o segundo grado de cáncer gástrico difuso independiente de la edad de presentación.

Las familias con una agregación de cáncer gástrico y un caso índice con cáncer gástrico difuso hereditario pero no completan los criterios para HDCG son categorizados como cáncer gástrico difuso familiar (FDGC), mientras la agrupación familiar de cáncer gástrico en la que la histopatología del tumor es desconocida es designada como cáncer gástrico familiar (FGC). Una historia familiar de carcinoma de tipo intestinal puede también presentarse y se clasifican como cáncer gástrico intestinal familiar (FIGC)(19)

La presentación clínica de los síntomas de los carcinomas gástricos en pacientes jóvenes son semejantes a los de la población mayor: Dispepsia, que puede estar asociado a pérdida de peso y anorexia; anemia por pérdidas de sangre ocultas; aunque estos síntomas pueden pasar desapercibidos hasta presentarse como enfermedad metastásica. El diagnóstico se confirma con la revisión de la anatomía patológica de la biopsia habitualmente obtenida por endoscopia digestiva alta y se complementa con los estudios de extensión de enfermedad: tomografía computada (TC), y analítica hematológica y bioquímica. La variedad de los síntomas del mismo modo que su no especificidad y la rareza del diagnóstico se aúnan para la demora en un oportuno diagnóstico. (4)

Recientemente Subbiah et al publicaron la experiencia del M.D. Anderson Cancer Center reportando 5 pacientes pediátricos con adenocarcinoma gástrico durante 1990 y 2008. Este número de pacientes representa el 0.0017% de todos los pacientes diagnosticados con cáncer de este centro, 0.11% de todos los pacientes con cáncer gástrico y 0.08% de todos los pacientes con cáncer de los pacientes menores de 18 años tratados en ese periodo. Respecto a la distribución por grupos étnicos: Hispanos/Latinos = 3, Afroamericano = 1 y árabe = 1. La presentación clínica inicial fueron inespecíficos; los síntomas más comunes fueron: vómitos/hematemesis, dolor abdominal, anemia y pérdida de peso. Un paciente presentó al debut choque con hipertensión pulmonar y anemia hemolítica. La mediana de duración de los síntomas previos al diagnóstico fue de 3 meses (rango: 0,5-24 meses). La mediana de edad al diagnóstico fue de 17 años (rango: 8–17 años). En este grupo de pacientes se presentó con enfermedad metastásica difusa al diagnóstico en el 80% de ellos (3 pacientes con carcinomatosis peritoneal, 3 con metástasis hepáticas y 1 con metástasis hepáticas). En 2 pacientes se encontraron antecedentes familiares relacionados al cáncer uno de adenocarcinoma gástrico y otro de adenocarcinoma colorrectal. La histología del tumor fue de adenocarcinoma pobremente diferenciado en todos los pacientes y en 3 de ellos

se identificaron células en anillo de sello. La presencia de *Helicobacter pylori* fue detectada en 1 de los 2 pacientes que fueron sometidos a estas pruebas. El análisis inmunohistoquímico de los tumores fue realizado en 2 pacientes: uno fue positivo a ciclo oxigenasa 2 (COX-2) y negativo para el receptor para el factor de crecimiento epidermal (EGFR), receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER-2/neu), y c-kit, mientras que el otro paciente tuvo un tumor positivo para Her-2/neu y negativo para receptor de estrógeno (ER) y receptor progesterona (PR). El tratamiento recibido fue multimodal: quimioterapia, radioterapia y cirugía. Los esquemas de quimioterapia están basada en platino (3 pacientes con cisplatino y 2 con oxaliplatino) y 5-fluoro-uracil (5-FU) con rescates de leucovorina, y 2 pacientes adicionalmente cirugía. En un paciente se adicionó bevacizumab, un anticuerpo monoclonal contra el factor de crecimiento del endotelio vascular VEGF, adicionalmente a cisplatino más irinotecan después de dos ciclos. Un paciente recibió radioterapia preoperatoria (45 Gy en 25 fracciones). La mediana de tiempo de progresión de enfermedad fue de 4 meses (rango de 2 a 7 meses), el único sobreviviente de largo plazo presentó enfermedad localizada y remoción quirúrgica total del tumor. (20)

En el Perú no existen estadísticas confiables, y existe un sub reporte de los casos al no existir un registro centralizado de los mismos. Durante los años 1991-1998 en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza de Lima-Perú se revisaron los casos de cáncer gástrico (n=883) confirmados por anatomía patológica en menores de 40 años (n=58) y mayores de 70 años (n=140) para establecer sus características clínicas así encontraron que en el grupo de menores de 40 años, el tiempo de enfermedad promedio fue de 13,6 meses. Los síntomas y signos más frecuentes fueron: baja de peso (n=51; 89,9%), epigastralgia (n=44; 75,8%), vómitos (n=37; 63,8%), palidez (n=36; 62%), nauseas (n=35; 60,3%).(21)

**Tabla 1.- Frecuencia de síntomas**

Síntomas	Edad				p
	< 40 años		> 70 años		
	n	%	n	%	
Baja de peso	51	89,9	96	74,4	No
Epigastralgia	44	75,8	72	55,8	P<0,05
Vómitos	37	63,8	33	41	P<0,05
Nauseas	35	60,3	46	35,6	P<0,05
Dispepsia	34	58,7	45	34,8	P<0,05
Dolor abdominal en otra localización	32	55,1	43	33,3	P<0,05
Llenura precoz	24	41,3	55	42,6	No
Melena	23	39,6	36	27,9	No
Estreñimiento	18	31	39	30	No
Hematemesis	10	17	8	6	No
Diarrea	6	10,3	14	10,8	No
Mareos	5	8,6	7	5,4	No
Disfagia	3	5	8	6	<0,05

**Frecuencia de síntomas en adenocarcinoma gástrico en menores de 40 años y mayores de 70 (21)**

**Tabla 2.- Frecuencia de signos**

Signos	Edad				p
	< 40 años		> 70 años		
	n	%	n	%	
Palidez	36	62	71	55	No
Adenopatías	16	27,6	18	13,9	No
Masa palpable epigastrio	13	22,4	32	24,8	No
Edema de MMII	4	6,8	25	19,3	p<0,05
Hepatomegalia	3	5,1	12	9,3	No
Ascitis	1	1,7	8	6,2	No
Ictericia	0	0	4	3,1	No
Esplenomegalia	0	0	0	0	No

**Frecuencia de signos en adenocarcinoma gástrico en menores de 40 años y mayores de 70 (21)**

En cuanto a la localización; el antro fue la ubicación más frecuente (34,7%), seguida por el cuerpo (26,5%). La lesión más frecuente encontrada fue la Borrmann III (48,9%). En

cuanto a la histopatología la más frecuentemente fue el adenocarcinoma gástrico avanzado (93,6%). El tipo histológico más frecuente fue el mucocelular en 43,1 %. De acuerdo al grado de diferenciación el adenocarcinoma poco diferenciado fue el tipo de neoplasia más frecuente (44,8%), seguido por el adenocarcinoma indiferenciado (20%). (21)

Pilco, Payet & Cáceres el 2006 en su artículo de revisión acerca del cáncer gástrico basado en los datos del Registro de Cáncer de Lima Metropolitana nos informan que de 1990 a 1997 se registraron sólo 2 casos en menores de 14 años, ambas de sexo femenino y en el grupo de 15 a 29 años se presentaron 125 casos de un universo total de 7341 casos. (22)

Frecuencia de cáncer gástrico según grupo etario, hombres y mujeres.  
Lima Metropolitana, 1990 - 1997

Grupo etáreo	Año de incidencia							
	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997
0 - 14	0	1	1	0	0	0	0	0
15 - 29	13	9	13	13	24	10	25	18
30 - 54	169	159	201	172	230	193	258	269
55 - 74	332	382	448	382	460	503	506	537
75+	189	190	239	196	248	295	325	302
Edad desconocida	7	8	6	5	1	2	0	0
<b>Total</b>	<b>710</b>	<b>749</b>	<b>908</b>	<b>768</b>	<b>963</b>	<b>1003</b>	<b>1114</b>	<b>1126</b>

**Frecuencia de cáncer gástrico según grupo etario, hombre y mujeres. Lima Metropolitana, 1990-1997. (22)**

Anecdóticamente se reportó el caso de una niña de 5 años, sin antecedentes de importancia, con cáncer gástrico en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas del Perú es el caso registrado de menor edad con este diagnóstico en el Perú hasta la fecha, presentó un tiempo de enfermedad de 12 semanas hasta el diagnóstico, su cuadro se caracterizó por disfagia, anorexia y pérdida de peso. El examen clínico de admisión mostró a una paciente desnutrida y pálida, con adenomegalias cervicales y hepatomegalia. El laboratorio inicial incluyeron: hemoglobina, 9.2 g/dL; grupo y factor O Rh+. La radiografía contrastada de esófago, estómago y duodeno demostró una lesión estenosante en el cardias que se extendía hacia el esófago distal y curvatura menor, la endoscopía mostró estenosis total del esófago distal con mucosa de apariencia normal.

La biopsia tomada de esa zona reveló la presencia de un adenocarcinoma tubular bien diferenciado. El estudio histopatológico de 3 adenomegalias cervicales fue negativo para metástasis. La ecografía abdominal mostró engrosamiento de la pared gástrica, adenomegalias perigástricas y retroperitoneales, ascitis e implantes peritoneales. La niña recibió alimentación enteral mediante sonda nasogástrica. La paciente evolucionó con trastorno de conciencia y convulsiones por lo que se instaló tratamiento antibiótico y anticonvulsivante. Mediante punción lumbar se tomó muestra de líquido cefalorraquídeo para estudio bacteriológico y citológico los que no confirmaron infección bacteriana, ni metástasis al sistema nervioso central. La TAC cerebral no mostró anormalidades. Aunque la paciente experimentó una recuperación parcial de la conciencia se consideró que no era candidata para tratamiento quirúrgico, ni quimioterápico debido a su mal estado general y a la extensión de la enfermedad. La paciente falleció un mes después. No se realizó estudio post mortem. (23)

El estadiaje se basa del mismo modo que en el adenocarcinoma de esófago en la clasificación TNM de la American Joint Comitee on Cancer. (24)

- Tumor (T). Las principales modificaciones entre la 7° y la 6° Clasificación de la AJCC se centran en la categoría T en cáncer gástrico Se ha modificado para unificarse a las del resto del tubo digestivo (esófago, intestino delgado, colon y recto). Los tumores que surgen en la unión esófago-gástrica hasta 5 cm de ella hacia el estómago, se estadía siguiendo la clasificación TNM para el carcinoma de esófago. (25) Así, la categoría T1 se subdivide en T1a (invasión de la lámina propia y/o muscularis mucosa) y T1b (invasión de la submucosa). Porque el carcinoma gástrico, a diferencia del carcinoma colorrectal puede tener ganglios linfáticos metastásicos aun cuando se mantenga confinado a la lámina propia. La T2 traduce la invasión de la muscularis propia. Los cambios más relevantes aparecen en la categoría T3, ahora definida como la penetración en la subserosa sin invasión del peritoneo visceral, ni estructuras adyacentes (clasificado en la edición del 2002 como T2b) y en la categoría T4a, que ahora supone la infiltración de la serosa o el peritoneo visceral (antes considerada como T3). Los tumores que invaden órganos vecinos pasan a ser considerados T4b. (24,25,26)
  - TX: No se puede evaluar el tumor primario.

- T0: No hay evidencia de tumor primario en el estómago.
- Tis: El cáncer se encuentra sólo en las células del epitelio superficial (revestimiento interno del estómago) y no se ha diseminado a ninguna otra capa del estómago.
- T1: El tumor invade la lámina propia, la lámina muscular de la mucosa, o la submucosa (capas internas de la pared del estómago).
  - T1a: El tumor ha invadido la lámina propia o la lámina muscular de la mucosa.
  - T1b: El tumor ha invadido la submucosa.
- T2: El tumor ha invadido la capa muscular del estómago.
- T3: El tumor ha crecido a través de todas las capas musculares hasta el tejido conectivo fuera del estómago, pero no ha penetrado la membrana peritoneal o serosa.
- T4: El tumor ha crecido a través de todas las capas musculares hasta el tejido conectivo fuera del estómago y ha penetrado la membrana peritoneal o serosa, o los órganos que rodean al estómago.
  - T4a: El tumor ha invadido la serosa.
  - T4b: El tumor ha invade órganos que rodean al estómago.
- Nodos o Ganglios (N). Los ganglios linfáticos dentro del abdomen se denominan ganglios linfáticos regionales. Los ganglios linfáticos ubicados en otras partes del cuerpo se denominan ganglios linfáticos distantes. El pronóstico general de los pacientes con cáncer de estómago se basa en la cantidad de ganglios linfáticos regionales que muestran evidencia de cáncer. Si hay compromiso de seis o menos ganglios linfáticos, el pronóstico es mejor que si hay compromiso en más de 15 ganglios linfáticos.
  - NX: Los ganglios linfáticos regionales no pueden evaluarse.
  - N0: No hay diseminación a los ganglios linfáticos regionales.
  - N1: Diseminación a 1 o 2 ganglios linfáticos regionales.
  - N2: Diseminación entre 3 y 6 ganglios linfáticos regionales.
  - N3: Diseminación a 7 o más ganglios linfáticos regionales.
    - N3a: Diseminación entre 7 y 15 ganglios linfáticos regionales.
    - N3b: Diseminación a más de 16 ganglios linfáticos regionales.
- Metástasis (M): El componente de metástasis se define como la ausencia o presencia de diseminación a distancia de células neoplásicas, generalmente en



ubicaciones en las cuales el cáncer se ha diseminado a través de la vía linfática o vía vasos sanguíneos. Los lugares más frecuentes de diseminación son: hígado, superficie peritoneal, y nodos linfáticos no regionales o “a distancia.” Las metástasis en sistema nervioso central (SNC) o pulmonar son menos frecuentes. Cuando existe enfermedad “bulky,” la extensión directa al hígado, colon transversal, páncreas y cara inferior del diafragma puede ocurrir. La citología de líquido peritoneal positiva se considera metástasis.

- MX: No se puede evaluar la metástasis a distancia.
- M0: El cáncer no se ha diseminado.
- M1: El cáncer se ha diseminado a otra u otras partes del cuerpo.

Luego de establecer la caracterización y combinarlos finalmente se obtienen los estadios de la enfermedad:

Estadio	T	N	M	Comentario
<b>0</b>	Tis	N0	M0	El cáncer se encuentra solo en la superficie del epitelio. El cáncer no ha invadido ninguna otra capa del estómago y se considera un cáncer temprano (Tis, N0, M0).
<b>IA</b>	T1	N0	M0	El cáncer ha invadido la capa interna de la pared del estómago, pero no se ha diseminado a los ganglios linfáticos u otros órganos (T1, N0, M0).
<b>IB</b>	T2	N0	M0	El cáncer ha crecido en las capas musculares externas de la pared del estómago, pero no se ha diseminado a los ganglios linfáticos ni a otros órganos (T2, N0, M0).
	T1	N1	M0	El cáncer ha crecido en las capas internas de la pared del estómago y se ha diseminado a uno o dos ganglios linfáticos, pero no a otra parte (T1, N1, M0).
<b>IIA</b>	T3	N0	M0	El cáncer ha crecido a través de todas las capas musculares hasta el tejido conectivo fuera del estómago, pero no ha penetrado la membrana peritoneal o serosa. No se ha diseminado a los ganglios linfáticos ni a los órganos cercanos (T3, N0, M0).
	T2	N1	M0	El cáncer ha invadido las capas musculares externas de la pared del estómago y se ha diseminado a uno o dos ganglios linfáticos, pero no a otra parte (T2, N1, M0).
	T1	N2	M0	El cáncer ha invadido la capa interna de la pared del estómago y se ha diseminado a entre tres y seis ganglios linfáticos, pero no a otra parte (T1, N2, M0).
<b>IIB</b>	T4a	N0	M0	El cáncer ha crecido a través de todas las capas musculares hasta el tejido conectivo fuera del estómago y ha penetrado la membrana peritoneal o serosa, pero no se ha diseminado a ningún ganglio linfático ni órgano circundante (T4a, N0, M0).
	T3	N1	M0	El cáncer ha crecido a través de todas las capas musculares hasta el tejido conectivo fuera del

				estómago, pero no ha penetrado la membrana peritoneal o serosa, y se ha diseminado a uno o dos ganglios linfáticos, pero no a otra parte (T3, N1, M0).
	T2	N2	M0	El cáncer ha invadido las capas musculares externas de la pared del estómago y se ha diseminado a entre tres y seis ganglios linfáticos, pero no a otra parte (T2, N2, M0).
	T1	N3	M0	El cáncer ha crecido en las capas internas de la pared del estómago y se ha diseminado a siete o más ganglios linfáticos, pero no a otra parte (T1, N3, M0).
<b>IIIA</b>	T4a	N1	M0	El cáncer ha crecido a través de todas las capas musculares hasta el tejido conectivo fuera del estómago, ha penetrado la membrana peritoneal o serosa y se ha diseminado a uno o dos ganglios linfáticos, pero no a otra parte (T4a, N1, M0).
	T3	N2	M0	El cáncer ha crecido a través de todas las capas musculares hasta el tejido conectivo fuera del estómago, pero no ha penetrado la membrana peritoneal o serosa. Se ha diseminado a entre tres y seis ganglios linfáticos, pero no a otros órganos (T3, N2, M0).
	T2	N3	M0	El cáncer ha invadido las capas musculares externas de la pared del estómago y se ha diseminado a siete o más ganglios linfáticos, pero no a otros órganos (T2, N3, M0).
<b>IIIB</b>	T4b	N0	M0	El cáncer ha crecido a través de todas las capas musculares hasta el tejido conectivo fuera del estómago y ha invadido órganos o estructuras cercanos. Puede haberse diseminado o no a uno o dos ganglios linfáticos, pero no a partes distantes del cuerpo (T4b, N0 o N1, M0).
	T4b	N1	M0	
	T4a	N2	M0	El cáncer ha crecido a través de todas las capas musculares hasta el tejido conectivo fuera del estómago, ha penetrado la membrana peritoneal o serosa y se ha diseminado a entre tres y seis ganglios linfáticos, pero no a otra parte (T4a, N2, M0).
	T3	N3	M0	El cáncer ha crecido a través de todas las capas musculares hasta el tejido conectivo fuera del estómago, pero no ha penetrado la membrana peritoneal o serosa. Se ha diseminado a siete o más ganglios linfáticos, pero no ha invadido ningún órgano circundante (T3, N3, M0).
<b>IIIC</b>	T4b	N2	M0	El cáncer ha crecido a través de todas las capas musculares hasta el tejido conectivo fuera del estómago, ha penetrado la membrana peritoneal o serosa y se ha diseminado a entre tres y seis ganglios linfáticos, pero no a otra parte (T4b, N2, M0).
	T4b	N3	M0	El cáncer ha crecido a través de todas las capas musculares hasta el tejido conectivo fuera del estómago, ha penetrado la membrana peritoneal o serosa y se ha diseminado a entre siete o más ganglios linfáticos, pero no a otra parte (T4b, N3, M0).
	T4a	N3	M0	El cáncer ha crecido a través de todas las capas musculares hasta el tejido conectivo fuera del estómago, ha penetrado la membrana peritoneal o serosa y se ha diseminado a siete o más ganglios linfáticos, pero no a otra parte (T4a, N3, M0).

<b>IV</b>	Cualquier T	Cualquier N	M1	El cáncer de estómago de estadio IV se describe como un cáncer de cualquier tamaño que se ha diseminado a partes distantes del cuerpo, además del área que rodea al estómago (cualquier T, cualquier N y M1).
-----------	----------------	----------------	----	---

- **Cáncer recurrente:** Es aquel que vuelve a aparecer después del tratamiento. Puede ser una recurrencia localizada (vuelve a aparecer en el lugar donde se originó) o puede ser una metástasis a distancia (vuelve a aparecer en otra área del cuerpo). Si se produce una recurrencia, es posible que sea necesario volver a determinar el estadio del cáncer (redeterminación) mediante el uso del sistema antes mencionado. (24)

#### Adenocarcinoma de colon y recto

El adenocarcinoma colorrectal es el más representativo en pediatría, sin embargo siguen siendo minoritarios en comparación con la casuística en adultos. La mayoría son adenocarcinomas mucinosos esporádicos, que crecen desde la superficie mucosa del intestino. La edad pico de aparición es de 15 años en el grupo de menores de 20 años. (1)

Se considera que el cáncer colorrectal (CCR) es un problema mundial de salud pública. En adultos es el tercer cáncer más común en hombres y el segundo en mujeres. Su distribución geográfica es variable: las tasas de incidencia son altas en países desarrollados de Europa, Norteamérica, Japón y Oceanía y bajas en países de regiones subdesarrolladas como África y Sudamérica; sin embargo, los datos de estudios recientes publicados por la Agencia Internacional de Investigaciones en Cáncer (IARC, International Agency for Research on Cancer) muestran un aumento rápido en la incidencia de CCR en los períodos 1983-1987 y 1998-2002 en países en vías de desarrollo, mientras que en los países desarrollados la incidencia se ha estabilizado y en muchos casos ha disminuido. (4, 27, 28) Se desconoce el motivo; sin embargo se puede pensar que pudiesen ser por cuestiones dietéticas como el incremento de consumo de carnes rojas y una pobre ingesta de vegetales y frutas. Si estas carnes además están cocidas a temperaturas altas la liberación de carcinógenos como aminas heterocíclicas,

así como la pobre ingesta de fibra a través de la dieta que impediría una correcta eliminación de toxinas del tracto intestinal amen de los factores genéticos predisponentes. (4, 27)

En EEUU se estiman en 150000 nuevos casos al año de adenocarcinoma de colon en adultos; sin embargo es menos del 1% de este total de casos que se presenta en menores de 20 años, haciendo una incidencia de 1 caso nuevo por millón de habitantes en este grupo etario, en los niños y adolescentes, puede ubicarse en cualquier región del intestino y usualmente no está asociado a una historia familiar de adenocarcinoma de colon y no tiene predilección por género en este grupo. En los EEUU la mayoría de casos se han reportado en el área del río Mississippi donde algunos pacientes han sido expuestos a pesticidas y herbicidas. (4, 29)

En la revisión de Kim, G. et al (2013) se evaluaron cuatro casos atendidos en Seúl (Korea del Sur) atendidos en una institución y a raíz de ello se hizo una revisión de la escasa literatura disponible al respecto hallándose 15 artículos al respecto en PubMed. Los cuatro casos descritos tienen edades entre los 11 y 14 años que fueron tratados por cáncer de colon entre los años 2000 y 2011. Los síntomas presentas al momento del diagnóstico incluyeron: dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, constipación y hematoquezia. En cuanto a la duración de los síntomas variaron entre algunos días y cuatro meses. Ningún paciente presentaba alguna enfermedad o síndrome predisponente. Todos los pacientes fueron sometidos a cirugía, la histología más prevalente fue el adenocarcinoma mucinoso.

A pesar de la cirugía radical y de la subsecuente quimioterapia sistémica, la enfermedad progresó en todos los pacientes. De la revisión de la literatura a la fecha del artículo se revisaron un total de 239 casos reportados. El paciente más joven de seis años. La condición predisponente más frecuente fueron el cáncer colorrectal no polipósico hereditario, seguido del Sd. depoliposis adenomatosa familiar. La mayoría de los pacientes presentaban enfermedad avanzada al diagnóstico con el diagnóstico histopatológico más común de adenocarcinoma Mucinoso seguido por el pobremente diferenciado y el adenocarcinoma con células en anillo de sello. A pesar de los

tratamientos agresivos a los que fueron sometidos los pacientes el pronóstico fue igualmente pobre. (28)

Table 1 Four cases from the present study

Patient No.	Age	Sex	Predisposing diseases and syndromes	Location of tumor	Treatment	Histology	Stage	Survival outcome
1	11 years and 10 months	M	None	Ascending colon	SR (R1), neo-CTx, adj-CTx, palliative RTx	M, P	IVB (T4aN1aM1b)	Deceased
2	14 years and 4 months	M	None	Sigmoid colon	SR (R0), adj-CTx	M, SRC	IIIB (T4aN1bM0)	Disease progression, Declined further treatment
3	12 years and 5 months	F	None	Descending colon (splenic flexure)	SR (R2), adj-CTx	M	IVB (T4aN2bM1b)	Deceased
4	14 years and 9 months	F	None	Ascending colon (hepatic flexure)	SR (R1), adj-CTx	M, SRC	IVB (T4bN1bM1b)	Disease progression, Declined further treatment

SR surgical resection, neo-CTx neoadjuvant chemotherapy, adj-CTx adjuvant chemotherapy, RTx radiotherapy, M mucinous adenocarcinoma, P poorly differentiated adenocarcinoma, SRC signet ring cell carcinoma, U undifferentiated adenocarcinoma

### Características del CCR en adolescentes reportados por Kim, G. et al (28)

En la serie de Blumer, S et al (2009) presenta cuatro casos de adenocarcinoma de colon esporádico entre enero del 2000 y octubre del 2009 en el Children's Hospital of Philadelphia y el Memorial Sloan- Kettering Cancer Center. El promedio de edad de los casos fue de 15 años (rango entre 14 y 15 años). El tiempo de enfermedad hasta el diagnóstico fue de muchos meses con un cuadro clínico caracterizado por pérdida de peso significativa y dolor abdominal. La tomografía computada abdomino pélvica reveló que el primario se ubicó en el ciego (1/4), flexura hepática (1/4), colon transverso (1/4) y colon sigmoides (1/4). En todos los casos, el tumor fue homogéneamente y difEEUmente bajo en atenuación, circunferencialmente envolviendo un segmento bien definido de intestino que imita una pared intestinal severamente engrosada en ausencia de inflamación mesentérica, obstrucción intestinal o fluido libre. En dos pacientes, las tomografías mostraron adenopatías en las regiones periportal, perigástrica y mesentéricas con nodularidad subserosa alrededor del tumor primario. Un paciente presentó enfermedad metastásica hepática al diagnóstico, el cuál rápidamente progresó a trombosis venosa portal dentro de los tres primeros meses a partir del diagnóstico. El tratamiento primario fue la resección primaria en todos los casos excepto en uno, seguida por quimioterapia, ninguno recibió radioterapia. Dos de los pacientes tenían historia familiar de cáncer de colon. Se realizaron pruebas genéticas en dos de los casos. Esta serie nos muestra que en los niños esta enfermedad tiene una histología más agresiva y se presenta más frecuentemente en estadios avanzados. Lo cual concuerda con la revisión de la literatura, el tipo histológico encontrado en más del 50% es un adenocarcinoma pobremente diferenciado, productor de mucina, agresivo, que usualmente se encuentra en 5-8% de los pacientes adultos. Rao et al (1985) reportaron que el adenocarcinoma de colon en niños se presentaba en el 67% de los casos en un

estadio Duke D, 23% en estadio C y sólo el 10% en estadio B. El pronóstico en niños con adenocarcinoma de colon es peor que en los pacientes pediátricos que en los ancianos con una sobrevida global a los cinco años era de 51% versus 75%. (30) Esto se debe a que usualmente no es un diagnóstico considerado usualmente, llevando a peores resultados. El tumor puede diseminarse a través de la cavidad peritoneal y comprometer el omento, peritoneo, ganglios linfáticos mesentéricos, hígado y ovarios además de diseminarse por vía hematológica a los pulmones y eventualmente al cerebro o huesos. Kauffman et al (1995) publicaron una serie de casos de adenocarcinoma de colon en adolescentes con metástasis ovárica. En esta serie las lesiones fueron frecuentemente grandes, multiquísticas y sólidas. Proponiendo que aunque raro en el diagnóstico diferencial de las masas ováricas se considere las metástasis de adenocarcinoma de colon. (31)

TABLE 1. Summary of Adolescents with Colon Cancer

Patient No.	Sex, Age	Symptoms (Duration)	Imaging Studies	Histology	Surgery	Therapy	Outcome
1	F, 16	Left lower quadrant pain (9 mo), weight loss of 15 pounds	Contrast-enhanced CT scan, follow-up PET scan	Moderately well-differentiated adenocarcinoma	Left hemicolectomy, liver biopsy	Chemotherapy, 2 cycles of oxaliplatin, oral capecitabine	Alive
2	M, 14	Abdominal pain and intermittent constipation (8 mo), 15 pound weight loss (6 mo)	CT scan, bone scan	Signet ring cell carcinoma, mucus type	Hemicolectomy, placement of a left ureteral stent	Chemotherapy regimen of cetuximab, oxaliplatin, leucovorin, 5-FU, dexamethasone	Deceased 23 mo after original diagnosis
3	M, 14	Right upper quadrant abdominal pain (6 mo), 10 pound weight loss (1 y)	Abdominal MR, CT scan	Moderately differentiated adenocarcinoma	Right hemicolectomy	Chemotherapy regimen of 5-FU, irinotecan	Deceased 26 mo after original diagnosis
4	F, 15	Back pain, intermittent abdominal pain, and nausea, lost 30 pounds (1 y), iron-deficiency anemia	Abdominal pelvic US, CT scan	Poorly differentiated adenocarcinoma	Patient was not considered surgical candidate	Chemotherapy regimen of bevacizumab, oxaliplatin, leucovorin, 5-FU	Deceased 2 mo after original diagnosis

CT indicates computed tomography; MR, magnetic resonance; PET positron emission tomography; US, ultrasound; 5-FU, 5-fluorouracil.

### Características del CCR en adolescentes reportados por Blumer, S. et al (29)

Cerca del 80% de los casos de CCR ocurren de forma esporádica y el 20% restante se relacionan con la historia familiar. Mutaciones germinales en los genes APC, MLH1 y MSH2 son de alta penetrancia y predisponen a la aparición del CCR de tipo hereditario; mutaciones en estos genes originan la poliposis adenomatosa familiar (FAP: familial adenomatous polyposis) y el cáncer colorrectal no polipósico hereditario (HNPCC: hereditary non-polyposis colorectal cancer) respectivamente. (27)

Se conocen muchas condiciones que pueden ser asociadas con el desarrollo del adenocarcinoma colorrectal capaces de ser hereditarios; sin embargo aún están por ser caracterizados en la mayoría de los casos; entre ellos se incluyen: Síndrome de Peutz-

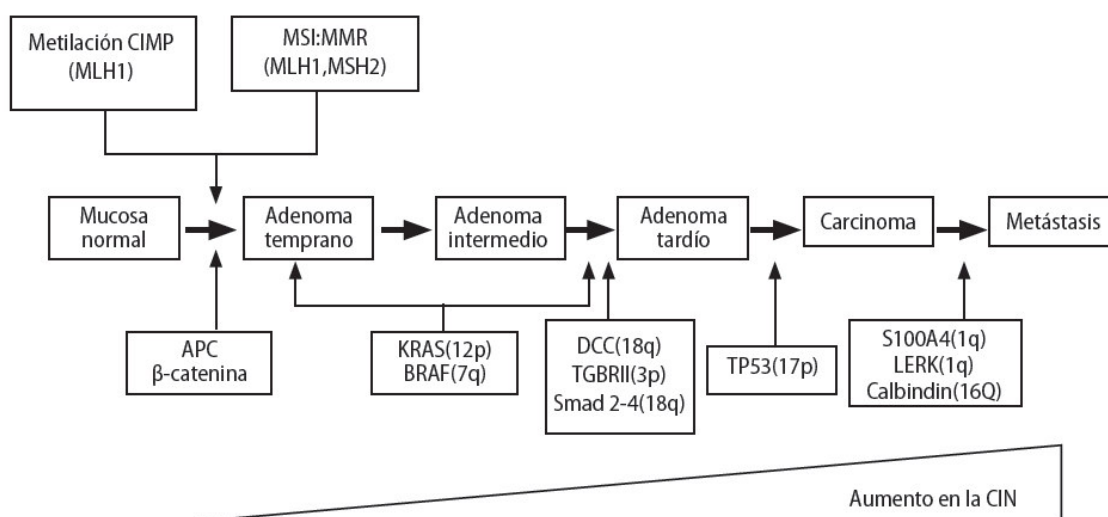
Jeghers, poliposis juvenil familiar, síndrome de poliposis mixta familiar, cáncer no polipósico colónico y poliposis adenomatosa familiar (FAP). El más común de los síndromes de poliposis genéticos es el FAP que se hereda por un patrón autosómico dominante (AD) con una penetrancia del 90% el cual puede estar asociado a la aparición de múltiples cánceres hacia los 37 años. El diagnóstico precoz y la colectomía total eliminan el riesgo de carcinoma colorrectal en este grupo de pacientes. Otros síndromes asociados en personas jóvenes incluyen: Sd. Turcot en el cual el gen de la poliposis adenomatosa colónica está frecuentemente mutado; Sd. Old-field y el Sd. Gardner. Puede haber una asociación entre neurofibromatosis y poliposis colónica. (4, 27)

La carcinogénesis del CCR es un proceso de múltiples etapas, caracterizado por una gran inestabilidad genómica que permite la acumulación de mutaciones en protooncogenes y genes supresores de tumores, alteración en la expresión de genes y producción de proteínas no funcionales, que les confieren a las células ventajas de proliferación y aumento de la supervivencia. La inestabilidad genómica del CCR se produce por diferentes vías:

- Vía supresora o tradicional: involucra la inactivación de los genes APC y TP53, la activación constitutiva del gen K-RAS y, también, mutaciones en otros genes. Es la más común en la carcinogénesis del CCR esporádico (70% - 85%). Se caracteriza por cambios en el número de los cromosomas (aneuploidías) o anomalías estructurales, pérdida de heterocigocidad (LOH) y mutaciones en genes supresores de tumores y protooncogenes. Estas alteraciones se originan por defectos en las proteínas responsables de los puntos de control en el ciclo celular y en la respuesta al daño del genoma y por modificaciones en diversas proteínas que controlan la segregación de cromosomas en la fase M del ciclo celular. Según el modelo propuesto por Vogelstein, la carcinogénesis del CCR se inicia por mutaciones en el gen APC, que producen una proteína defectuosa que impide la degradación de la  $\beta$ -catenina y conducen a la formación de un adenoma benigno en el epitelio intestinal. Posteriormente ocurre una segunda mutación en el gen K-RAS, que aumenta la tasa de proliferación y causa la transformación celular hacia un adenoma avanzado; luego, ocurren mutaciones en otros genes, DCC, SMAD y TP53, hasta que se avanza al CCR; estas

alteraciones le confieren una ventaja de crecimiento a la célula y le proporcionan un alto potencial de metástasis.(27)

Fearon y Volgestein en 1990 propusieron un modelo del desarrollo del carcinoma colorrectal; observaron que la mayoría de carcinomas colorrectales procedían de adenomas que tuvieron una activación de un oncogén que se sumó a una serie de pérdidas de genes supresores de tumores; plantearon que las mutaciones en el gen supresor de tumores en la poliposis adenomatosa colónica ocurre precozmente en el desarrollo de pólipos, seguida por mutaciones constitutivas de K-RAS durante el estadio adenomatoso; finalmente la pérdida de múltiples secuencias en muchos cromosomas como 17p y 18p (el gen DCC, deleted in colon cancer), coincide con la transformación maligna del pólipo. (4, 27)



**Figura 1.** Se ilustra la secuencia del modelo genético de la carcinogénesis colorrectal propuesto por Vogelstein (6), que explica la progresión del CCR desde la mucosa normal del colon hacia el carcinoma. Se describen las diferentes vías relacionadas con el origen del CCR: la supresora, la mutadora y la de metilación. CIN: inestabilidad cromosómica. MSI: inestabilidad microsatelital. CIMP: fenotipo de metilación de las islas CpG. MMR: genes del sistema de reparación de bases mal apareadas

### Modelo del desarrollo de CCR propuesto por Volgestein (27)

- Vía de la inestabilidad microsatelital ó mutadora: se relaciona con mutaciones en los genes del sistema de reparación de bases mal apareadas (MMR: mismatch repair genes), principalmente los genes MLH1 y MSH2, que inducen la inestabilidad microsatelital (MSI), por la expansión de secuencias cortas de nucleótidos repetidos. Ocurre en el 20% de los casos de CCR. Los genes MMR



actúan en la fase S reparando errores en el ADN producidos por el mal apareamiento de bases o como consecuencia del deslizamiento de la ADN-polimerasa durante la replicación de secuencias altamente repetidas. Los defectos en estos genes tienen como resultado la aparición de mutaciones puntuales, así como inserciones-deleciones (IDL) que cambian el marco de lectura y producen un codón de parada prematuro, que codifica para una proteína no funcional de la región codificadora, tales como APC, MLH1, TGF/BR11 y BAX, tienen un mayor riesgo de MMR. El sistema MMR está conformado por siete genes de reparación: hMLH1, hMLH3, hMSH2, hMSH3, hMSH6, hPMS1 y hPMS2. (27)

Otro de los mecanismos que afectan la expresión de los genes MMR es la metilación de las islas CpG de los promotores. La inactivación del gen MLH1 ocurre por metilación de la región 3' del promotor, cercana al codón de iniciación. También se ha descrito la metilación de la región 5' de este promotor, pero no afecta la expresión del gen. (27)

Los genes más importantes del sistema MMR relacionados con el CCR son MLH1 y MSH2, en los cuales ocurre más del 90% de las mutaciones. El gen MSH2 se localiza en el cromosoma 2p21, posee 16 exones y 2.805 nucleótidos; su función es formar complejos en dímeros con MSH3 o MSH6 durante la reparación del ADN. Por otra parte, el gen MLH1 se localiza en el cromosoma 3p21-23, posee 19 exones y 2.269 nucleótidos. En este gen se ha identificado el mayor número de mutaciones que generan la pérdida total del sistema MMR porque, junto con PMS2, permite la interacción de las enzimas encargadas de la escisión de nucleótidos con las proteínas que reconocen el daño en el ADN.(27)

Las mutaciones germinales en los genes MMR predisponen al CCR hereditario no polipósico (HNPCC) o síndrome de Lynch, que está presente en cerca del 3% de todos los casos de CCR. Este síndrome es autosómico dominante (AD), con alta penetrancia (85%) y se caracteriza por un proceso acelerado de carcinogénesis, por lo que se manifiesta en pacientes menores de 50 años. La mayoría de las mutaciones ocurren en los genes MLH1 y MSH2 y se informan más de 500 mutaciones patogénicas: 50% en MLH1, 40% en MSH2 y 10% distribuidas entre los otros genes MMR.(27)

Los análisis de MSI se realizan con un panel de marcadores STR (short tandem repeat), conocidos como panel de Bethesda, entre los que se encuentran los

polinucleótidos de adenina BAT25, BAT26 y BAT40, además de los dinucleótidos repetidos D5S346, D2S123, D17S250. De acuerdo con el número de repeticiones, los tumores se clasifican como MSI alta (MSI-H), cuando muestran dos o más marcadores inestables y MSI baja (MSI-L) cuando es inestable un solo marcador; por el contrario, en los tumores MSI estables (MSI-S) no se encuentra inestabilidad en ninguno de los cinco STR. Los análisis de MSI son útiles para la tamización molecular de individuos con sospecha de HNPCC, puesto que este síndrome se relaciona con una alta frecuencia de MSI-H, mientras que los CCR esporádicos tienen un porcentaje menor cercano al 20%. (27)

- Vía epigenética: se caracteriza por la metilación de los promotores de determinados genes o por cambios en el patrón de metilación de proteínas como las histonas que conduce a la inactivación de la expresión génica. La metilación del ADN es la segunda vía genética más común en el CCR esporádico, se presenta aproximadamente en 15% de los casos y consiste en la unión de un grupo metilo en el carbono 5 de la citosina por acción de las enzimas ADN-metiltransferasas, lo que genera la 5 metil-citosina. Las modificaciones por metilación ocurren en las citocinas de los dinucleótidos CpG, conocidas como islas CpG, que se localizan en los promotores de casi la mitad de todos los genes y que generalmente no están metiladas en células normales. En las células cancerosas, la hipermetilación de las islas CpG de los promotores genera la inactivación en la expresión de diferentes genes, como los supresores de tumores y los de reparación. Este fenómeno de hipermetilación se conoce como fenotipo de metilación de las islas CpG o CIMP (CpG island methylator phenotype). Por el contrario, la hipometilación de los promotores de algunos genes ocurre en estadios avanzados del cáncer y se caracteriza por el aumento en la transcripción génica. En el CCR, se determina el CIMP empleando diferentes marcadores genéticos para clasificar los tumores en dos grupos: CIMP+ (positivo) y CIMP- (negativo). Dependiendo de los marcadores utilizados, el CIMP+ se detecta en 24% a 51% de todos los casos de CCR. Además, cerca del 15% del CCR con CIMP+ se relaciona con la metilación de islas CpG en el promotor del gen MLH1. Se ha observado también que la mitad de todos los CCR con CIMP+ presentan MSI-H debido a la inactivación del gen de reparación MLH1; en estos

casos se concluye que existe una relación clara entre las vías de inestabilidad microsatelital y la de metilación.

Recientemente se ha encontrado que la mayoría de los CCR CIMP+ también se correlacionan con mutaciones en el gen B-RAF, mientras que los casos sin mutaciones en este gen las presentan en el gen K-RAS; por lo tanto, se considera que las mutaciones en estos dos genes se excluyen mutuamente, lo que sugiere que estas dos vías moleculares son importantes para el desarrollo del CCR. Por otra parte, se informa que los pacientes con CCR CIMP+, con un alto porcentaje de islas CpG metiladas en múltiples promotores de diferentes genes y que, además, tienen MSI-H presentan unas características clínico-patológicas muy relevantes asociadas con este tipo de cáncer, como son el origen del tumor en el colon proximal, el predominio en mujeres de mayor edad y el desarrollo de tumores mucinosos con una mala diferenciación histológica; sin embargo, se asocia con un buen pronóstico. Los anteriores hallazgos tienen una gran importancia para establecer en la población con CCR una buena correlación entre genotipo y fenotipo. Finalmente, estudios recientes demuestran que las alteraciones epigenéticas se podrían revertir mediante el uso de fármacos como 5-azacitidina o curcumina, que inhiben las metilasas del ADN e histonas y remueven los grupos metilo de la 5 metil-citocina; por lo tanto, el tratamiento antineoplásico de diversos tumores con estas drogas constituye una excelente oportunidad para revertir el fenotipo tumoral. Además, la detección de la metilación en diferentes genes podría predecir la respuesta a terapias contra el CCR; un ejemplo es la metilación del gen MGMT, que predice la resistencia a ciertos agentes quimioterapéuticos que atacan el O<sup>6</sup> de la guanina; también, mutaciones en el gen de la histona-deacetilasa 2 que predice la resistencia a inhibidores de HDAC (histone-deacetylases); en ambos casos se considera que las alteraciones identificadas serían útiles para orientar al oncólogo en la selección de un tratamiento más efectivo. (27)

En el CCR se presenta una gran heterogeneidad genética, puesto que puede desarrollarse por diferentes vías; entre las descritas más a menudo se encuentran la vía supresora, la mutadora y la de la metilación. La vía por la cual se produce el cáncer dependerá del gen alterado inicialmente; por ejemplo, si ocurre una alteración en un gen

supresor de tumores o en un protooncogén, como APC o K-RAS respectivamente, se desarrolla la vía supresora; si, por el contrario, la mutación se presenta en un gen de reparación como MLH1 o MSH2 se desencadena la vía mutadora, mientras que si se produce una inactivación en la expresión de genes por mecanismos epigenéticos, el cáncer se podría desarrollar por la vía de la metilación. Una caracterización detallada de los mecanismos genéticos, epigenéticos y ambientales que predisponen al CCR, serviría para un mejor entendimiento de sus bases moleculares y sería de gran utilidad para la implementación de un mejor diagnóstico genético, que permita la detección temprana en familias que presentan un alto riesgo de desarrollar este tipo de cáncer. Asimismo, favorecería el desarrollo de nuevas drogas antineoplásicas con el objeto de lograr una terapia más eficiente que mejore la tasa de supervivencia de los pacientes con CCR. (27)

Los signos y síntomas pueden estar ausentes; sin embargo un cambio en los hábitos intestinales o en el calibre de las heces puede ser apreciado antes que la melena o hematoquezia. Puede haber hiporexia y pérdida de peso. El dolor abdominal es el más común de los síntomas y puede ser tan severo que se confunde con un abdomen agudo quirúrgico. La sintomatología se relaciona con el sitio de aparición; así los tumores que envuelven al ciego y el colon descendente, los cuales pueden ser asociados con el carcinoma colónico familiar, pueden desarrollar síntomas de masa abdominal. Los tumores del recto y colon sigmoides pueden estar asociados con cambios del calibre de las heces, disquezia, hematoquezia y anemia. El diagnóstico de carcinoma colorrectal en jóvenes es usualmente demorado por no ser sospechado. (4)

El estadiaje al igual que en el caso del esófago y estómago, se basa en la clasificación TNM del American Joint Comitee on Cancer. Esta información se obtiene de exploración quirúrgica y la data clínica obtenida previamente al momento de la resección quirúrgica. Las decisiones sobre el tratamiento se deben tomar con referencia a la clasificación TNM, en lugar del esquema antiguo de Duke o el esquema de clasificación Astler-Coller modificada. (32)

En la sexta edición de la clasificación el estadio II fue subdividido en IIA y IIB sobre la base de si el tumor primario era T3N0 ó T4N0, respectivamente y el estadio III estaba subdividido en IIIA (T1-2 N1 M0), IIIB (T3-4 N1 M0) o IIIC (cualquier T N2 M0). En la séptima edición, esta subdivisión de los estadios II y III, se ha realizado basados en las curvas de supervivencia y datos de la recaída que no estaban disponibles en la edición previa. (32)

Los datos actuales han mostrado un pronóstico diferencial dentro de las lesiones T4 basadas en la extensión de la enfermedad. Concordantemente las lesiones T4 se han subdividido en T4a (el tumor penetra en la superficie del peritoneo visceral) y T4b (el tumor directamente invade o está adherido histológicamente a otros órganos o estructuras). (32)

La potencial importancia de los depósitos tumorales satélites es ahora definida por el nuevo factor de depósitos tumorales lugar-específico que describe su textura y número. Las lesiones T1-2 que no tienen lesiones metastásicas en ganglios linfáticos regionales pero tienen depósitos de células tumorales serán clasificados como N1c. (32)

El número de ganglios comprometidos con metástasis influyen en el pronóstico dentro de ambos grupos N1 y N2. Concordantemente N1 se subdivide en esta clasificación en: N1a: metástasis en un ganglio linfático regional y N1b: metástasis en dos o tres ganglios regionales y N2 será subdividido en N2a: metástasis en cuatro a seis nodos linfáticos regionales y N2b: metástasis en siete o más ganglios regionales. (32)

El estadio II se subdivide en IIA (T3N0), IIB (T4aN0) y IIC (T4bN0). El estadio III se dividiría en una categoría de lesiones N1, T4bN1 que previamente se había clasificado como IIIB, pero sus resultados clínicos lo hacen compatible con el grupo IIIC se ha reclasificado en ese grupo. De manera similar muchas categorías de lesiones N2 formalmente clasificadas como IIIC tenían respuestas más semejantes a otro grupo así se han reclasificado: T1N2a pasa al grupo IIIA y T1N2b, T1N2a-b y T3N2a: están ahora en el grupo IIIB. (32)

La categoría M1 se ha subdividido en M1a: metástasis en un único lugar, M1b: metástasis en múltiples lugares. (32)

- Tumor (T) Describe la extensión del tumor en el colon.
  - Tx: No se puede evaluar el tumor primario.
  - T0: No hay evidencia de tumor primario en el colon.
  - Tis: Carcinoma in situ: intraepitelial o invasión de la lámina propia. Incluye células cancerosas confinadas dentro de la membrana basal glandular (intraepitelial) o la mucosa de la lámina propia (intramucosa) sin diseminación a través de la mucosa muscular hacia la submucosa.
  - T1: El tumor ha invadido la lámina propia, la lámina muscular de la mucosa, o la submucosa (las capas internas de la pared del colon o recto).
  - T2: El tumor ha invadido la lámina muscular propia.
  - T3: El tumor invade a través de la muscularis propia hacia los tejidos pericólicas.
  - T4: El tumor ha crecido a través de todas las capas musculares hasta el tejido conectivo fuera del colon o recto y ha penetrado la membrana peritoneal o serosa, o los órganos que rodean al colon o recto.
    - T4a: El tumor penetra la superficie del peritoneo visceral. La invasión directa en T4 incluye invasión de otros órganos u otros segmentos rectocolónicos como resultado de una diseminación directa a través de la serosa, según se haya confirmado mediante examen microscópico (por ejemplo, invasión del colon sigmoideo por un carcinoma del ciego) o por cánceres en un sitio retroperitoneal o subperitoneal, invasión directa de otros órganos o estructuras a caEEUU de una diseminación más allá de la muscularis propia (es decir, respectivamente, hasta un tumor en la pared posterior del colon descendente que invade el riñón izquierdo o la pared abdominal lateral, o cáncer rectal mediano o distal con invasión de la próstata, vesículas seminales, cuello uterino o vagina).
    - T4b: El tumor invade directamente o se adhiere a otros órganos o estructuras. Si lo hace de forma macrocítica, se clasifica como

cT4b. Sin embargo, si no hay presencia tumoral microscópica en la adhesión, la clasificación deberá ser pT1–4a dependiendo de la profundidad anatómica de la invasión de la pared.

Las clasificaciones V y L se deberán EEUUr para identificar la presencia o ausencia de invasión linfática o vascular mientras que el factor específico PN se deberá EEUUr para la invasión perineural.

- Nodos o Ganglios (N). Un panel patrocinado por el American Joint Committee on Cancer (AJCC) y el Instituto Nacional del Cáncer recomendó que se examinen por lo menos 12 ganglios linfáticos en aquellos pacientes de cáncer de colon y rectal para confirmar la ausencia de compromiso ganglionar a caEEUU del tumor. En esta recomendación se considera que el número de ganglios linfáticos examinados es un reflejo del carácter agresivo de la disección mesentérica linfovascular en el momento de la resección quirúrgica y la identificación patológica de los ganglios en el espécimen. En estudios retrospectivos se demostró que el número de ganglios linfáticos examinados durante una cirugía rectal o de colon puede estar relacionado con el desenlace para el paciente.
  - Nx: Los ganglios linfáticos regionales no pueden evaluarse.
  - N0: El cáncer no se ha diseminado a los ganglios linfáticos regionales.
  - N1: Hay metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos regionales.
    - N1a: Hay metástasis en un ganglio linfático regional.
    - N1b: Hay metástasis en 2 a 3 ganglios linfáticos regionales.
    - N1c: Hay depósito(s) tumoral(es) en la subserosa o en los tejidos mesentéricos o pericolónicos no peritonealizados, o en los tejidos perirrectales, sin metástasis ganglionar regional.
  - N2: El cáncer se ha diseminado en 4 ganglios linfáticos regionales o más.
    - N2a: Hay metástasis en 4 a 6 ganglios linfáticos regionales.

- N2b: Hay metástasis en 7 o más ganglios linfáticos regionales.

Un nódulo peritumoral satélite en el tejido adiposo pericólorrectal de un carcinoma primario sin prueba histológica de un ganglio linfático residual en el nódulo puede representar una diseminación no continua, invasión venosa con diseminación extravascular (V1/2) o un ganglio linfático totalmente remplazado (N1/2). Los nódulos remplazados se deben contar de forma separada como nódulos positivos en la categoría N, mientras que las diseminaciones no contiguas o la invasión venosa se deben clasificar y contar en la categoría de factor de sitio específico.

▪ Metástasis (M):

- M0: El cáncer no se ha diseminado.
- M1: El cáncer se ha diseminado a otra u otras partes del cuerpo.
  - M1a: La metástasis está confinada a un órgano o sitio (es decir, hígado, pulmón, ovario, ganglio no regional).
  - M1b: Hay metástasis en >1 órgano o sitio, o el peritoneo.(32)

Luego de establecer la caracterización y combinarlos finalmente se obtienen los estadios de la enfermedad (32):

Estadio	TNM	Duke	MAC	Descripción
I	T1, N0, M0	A	A	T1 = El tumor invade la submucosa. N0 = No hay metástasis de ganglio linfático regional. M0 = No hay metástasis a distancia.
	T2, N0, M0	A	B1	T2 = El tumor invade la muscularis propia. N0 = No hay metástasis de ganglio linfático regional. M0 = No hay metástasis a distancia.



<b>IIA</b>	T3, N0, M0	B	B2	T3 = El tumor penetra la muscularis propia hacia los tejidos pericólorrectales. N0 = No hay metástasis regional de ganglio linfático. M0 = No hay metástasis a distancia.
<b>IIB</b>	T4a, N0, M0	B	B2	T4a = El tumor penetra la superficie del peritoneo visceral. N0 = No hay metástasis a los ganglios linfáticos regionales. M0 = No hay metástasis a distancia.
<b>IIC</b>	T4b, N0, M0	B	B3	T4b = El tumor invade directamente o se adhiere a otros órganos o estructuras. N0 = No hay metástasis a ganglios linfáticos regionales. M0 = No hay metástasis a distancia.
<b>IIIA</b>	T1–T2, N1/N1c, M0	C	C1	T1 = El tumor invade la submucosa. T2 = El tumor invade la muscularis propia. N1 = Metástasis en 1–3 ganglios linfáticos regionales. N1c = El tumor deposita la subserosa, mesentérica sin peritonealizar tejidos pericólicos o perirrectales sin metástasis regional ganglionar. M0 = No hay metástasis a distancia.
	T1, N2a, M0	C	C1	T1 = El tumor invade la submucosa. N2a = Metástasis en 4–6 ganglios linfáticos regionales. M0 = No hay metástasis distante.
<b>IIIB</b>	T3–T4a, N1/N1c, M0	C	C2	T3 = El tumor invade a través de la muscularis propia hacia los tejidos pericólorrectales. T4a = El tumor penetra la superficie del peritoneo visceral. N1 = Metástasis en 1–3 ganglios linfáticos regionales. N1c = El tumor deposita la subserosa, mesentérica sin peritonealizar tejidos pericólicos o perirrectales sin metástasis regional ganglionar. M0 = No hay metástasis distante.
	T2–T3, N2a, M0	C	C1/C2	T2 = El tumor invade la muscularis propia. T3 = El tumor invade a través de la muscularis propia hacia los tejidos pericólorrectales. N2a = Metástasis en 4–6 ganglios linfáticos regionales. M0 = No hay metástasis a distancia.
	T1–T2, N2b, M0	C	C1	T1 = El tumor invade la submucosa. T2 = El tumor invade la muscularis propia. N2b = Metástasis en $\geq 7$ ganglios linfáticos regionales. M0 = No hay metástasis a distancia.
<b>IIIC</b>	T4a, N2a, M0	C	C2	T4a = El tumor penetra la superficie del peritoneo visceral. N2a = Metástasis en 4–6 ganglios linfáticos regionales. M0 = No hay metástasis a distancia.
	T3–T4a, N2b, M0	C	C2	T3 = El tumor invade a través de la muscularis propia hacia los tejidos pericólorrectales. T4a = El tumor penetra la superficie del peritoneo visceral. N2b = Metástasis en $\geq 7$ ganglios linfáticos regionales. M0 = No hay metástasis a distancia.
	T4b, N1–N2, M0	C	C3	T4b = El tumor invade directamente o está adyacente a otros órganos o estructuras. N1 = Metástasis en 1–3 ganglios linfáticos regionales. N2 = Metástasis en $\geq 4$ ganglios linfáticos regionales. M0 = No hay metástasis a

				distancia
<b>IV A</b>	Cualquier T, Cualquier N, M1a	–	–	M1a = Metástasis confinada a 1 órgano o sitio (es decir, hígado, pulmones, ovario, ganglio no regional).
<b>IV B</b>	Cualquier T, Cualquier N, M1b	–	–	M1b = Metástasis en >1 órgano/sitio o el peritoneo.

#### 4. MATERIAL Y METODOS:

##### 4.1 Tipo de estudio:

Descriptivo. Serie de casos.

##### 4.2 Diseño de investigación:

Estudio observacional, longitudinal y retrospectivo.

##### 4.3 Muestra de estudio:

Paciente menor de 18 años con diagnóstico anatomopatológico de adenocarcinoma de tracto gastrointestinal confirmado en Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el periodo comprendido durante el 1 de enero del 1997 al 31 de agosto del 2012.

###### 4.3.1 Criterios de inclusión:

4.3.1.1 Paciente menor de 18 años al momento del diagnóstico.

4.3.1.2 Confirmación del diagnóstico anatomopatológico por el Servicio de Patología del INEN.

###### 4.3.2 Criterios de exclusión:

4.3.2.1 Historia clínica incompleta que no consigne la confirmación de la patología.

##### 4.4 Objetivos

#### 4.4.1 Objetivo general

Determinar las características clínicas, epidemiológicas y anatomopatológicas de los adenocarcinomas del tracto gastrointestinal en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en menores de 18 años durante el periodo 1997 a 2012.

#### 4.4.2 Objetivos específicos

4.4.2.1 Determinar las características clínicas de los adenocarcinomas del tracto gastrointestinal en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en menores de 18 años durante el periodo 1997 a 2012.

4.4.2.2 Determinar las características epidemiológicas de los adenocarcinomas del tracto gastrointestinal en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en menores de 18 años durante el periodo 1997 a 2012.

4.4.2.3 Determinar las características anatomopatológicas de los adenocarcinomas del tracto gastrointestinal en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en menores de 18 años durante el periodo 1992 a 2012.

4.4.2.4 Identificar la presencia del *Helicobacter pylori* en los casos de adenocarcinoma gástrico.

#### 4.5 Variables del estudio:

4.5.1 Edad del paciente al momento del diagnóstico.

4.5.2 Sexo

4.5.3 Epidemiológicas: lugar de nacimiento, lugar de procedencia

4.5.4 Tipo sanguíneo.

4.5.5 Cuadro clínico: Conjunto de síntomas y signos de la enfermedad.

4.5.6 Caracterización de las metástasis.

#### 4.5.7 Características anatómo-patológicas de la enfermedad

4.5.8 Tiempo de progresión de enfermedad: Tiempo que transcurre desde la datación de la biopsia hasta el momento de progresión radiológica

4.5.9 Supervivencia libre de enfermedad (SLE): El porcentaje de personas en un grupo de estudio o tratamiento que están sin evidencia clínica, analítica y radiológica de la enfermedad durante un cierto período de tiempo después de haber sido diagnosticado con o iniciado el tratamiento para una enfermedad, tal como cáncer.

4.5.10 Supervivencia global: El porcentaje de personas en un grupo de estudio o tratamiento que están todavía vivos durante un cierto período de tiempo después de haber sido diagnosticado con o iniciado el tratamiento para una enfermedad, tal como cáncer. También se llama tasa de supervivencia.

4.5.11 Tipos de tratamiento (cirugía, radioterapia o quimioterapia de primera línea o rescates).

#### 4.6 Técnica y método de trabajo

Una vez presentado y aprobado el proyecto de investigación ante el Departamento de Investigación del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, la Unidad de Post-Grado de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, y la Oficina de Capacitación y Docencia del Instituto Nacional de Salud del Niño.

Se procedió a la recolección de las historias clínicas a partir del registro del registro de diagnósticos del Departamento de Patología y del Departamento de Epidemiología y Estadística del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Luego de ello se seleccionaron los sujetos de estudio de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión del Proyecto. Se llenaron las fichas de recolección de datos y se procedió al vaciado de los datos en programa Microsoft Excel 2013 y análisis de sus resultados en el Programa Stata 10. Finalmente se elaboró el informe final con la

información recabada presentándose a las oficinas de capacitación y docencia del Instituto Nacional de Salud del Niño, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas y a la Unidad de Post Grado de la UNMSM para su calificación respectiva.

#### 4.7 Tareas específicas para el logro de resultados, recolección de datos y otros:

##### 4.7.1 Procedimientos estadísticos:

Se llenaron las fichas de recolección de datos de las historias clínicas que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión, posteriormente se registró la información obtenida en una base de datos del Programa MS Excel 2013. Una vez recogidos y depurados los datos, se describen en relación a la frecuencia de presentación de cada variable. Las variables cuantitativas son reportadas como promedios; mientras que las categóricas lo son reportadas como porcentajes. En ambos casos se calcularán los intervalos de confianza al 95%. Se construirán cuadros de doble entrada, gráficos circulares y de barras. Para el procesamiento de datos se utilizará el Software STATA 10 SE.

#### 4.8 Aspectos éticos.

Todos los procedimientos del siguiente estudio tratan de preservar la integridad y los derechos fundamentales de los pacientes sujetos a investigación, de acuerdo con los lineamientos de las buenas prácticas clínicas y de ética en la investigación biomédica. Se garantiza la confidencialidad de los datos obtenidos.

## 5. RESULTADOS

Durante esta revisión no se encontraron casos reportados de adenocarcinoma de esófago.

Los casos de adenocarcinoma de estómago fueron cinco de los cuales uno no fue incluido por no tener la confirmación de la anatomía patológica en el Servicio de

Patología del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) un adolescente de sexo masculino de catorce años diagnosticado de adenocarcinoma gástrico con células en anillo de sello en el Hospital Hipólito Unánue (Lima).

De los cuatro casos con anatomía patológica confirmada que cumplen los criterios de inclusión de este estudio las pacientes de sexo femenino (n=1) fueron el 25% de los casos y los de sexo masculino (n=3) el 75% restante. La edad promedio al momento del diagnóstico fue de 14,8 años (rango: 11-16,8 años). El tiempo medio en meses desde el inicio de los síntomas hasta la confirmación del diagnóstico fue de 6 meses (rango: 1 – 12 meses). La supervivencia sin evidencia de progresión de enfermedad fue de 2,1 meses (rango 0 - 8,1 meses); sin embargo ninguno de los pacientes alcanzó la remisión completa (RC) confirmada con estudio de imágenes, el caso 2 deja de hacerse el seguimiento y retorna a su provincia de procedencia aparentemente sin recurrencia, no se ha podido hacer contacto con el paciente o su familia para confirmar su supervivencia más allá de la última visita. La supervivencia global fue de 183 días en promedio (rango: 0 – 371 días). La mayoría de pacientes había nacido en provincia (n=3, 75% de los casos) y en Lima (n=1, 25% de los casos); en cuanto a la procedencia mantenían los mismos porcentajes que en el nacimiento. En el caso 3, se sugirió realizar estudios genéticos para confirmar un Sd. De Legius pues en una evaluación clínica más detenida se halló: freckling axilar, y manchas café con leche en piernas mayores a 6 cm en el muslo y pierna izquierda además de otras múltiples mayores a 2 cm en todo el cuerpo, lo cual en ausencia de neurofibromas, gliomas de vías ópticas, lesiones en SNC y nódulos de Lisch en el iris pero estos no pudieron ser realizados por razones económicas. Además presentaba antecedentes familiares de adenocarcinoma gástrico en un tío abuelo fallecido a los 30 años constituyendo un caso de cáncer gástrico difuso hereditario. Lamentablemente los otros casos no fueron seguidos de la misma manera.

Igualmente la presencia de la infección por *Helicobacter pylori*, a pesar de ser un factor de riesgo para el desarrollo de esta patología, no fue documentada en ningún caso y por tanto no es factible hacer ninguna comparación con otros estudios.

En las siguientes tablas y gráficos se resumen los resultados obtenidos de las historias clínicas de los pacientes.

**Tabla 1. Ubicación de la neoplasia gástrica primaria en pacientes adolescentes. INEN 1997-2012.**

Ubicación de la neoplasia gástrica primaria	Cáncer gástrico n=4 (100 %)	
	N	Porcentaje (%)
Cuerpo C16.2	1	25
Cuerpo y antro C16.2 y 16.3	2	50
Unión esófago-gástrica C16.0	1	25

**Tabla 2. Presencia de metástasis al momento del diagnóstico de adenocarcinoma gástrico en adolescentes. INEN 1997-2012.**

Metástasis al diagnóstico		Cáncer gástrico n=4 (100 %)	
		N	Porcentaje (%)
Metástasis al diagnóstico	Sí	3	75
	No	1	25
Carcinomatosis peritoneal	Sí	3	75
	No	1	25
Hueso	Sí	1	25
	No	3	75
Pulmón	Sí	1	25
	No	3	75
Cerebro	Sí	1	25
	No	3	75

**Tabla 3. Distribución de los tipos de adenocarcinoma gástrico en adolescentes según la clasificación de Lauren. INEN 1997-2012.**

Anatomía Patológica	Cáncer gástrico n=4 (100%)	
	N	%
Adenocarcinoma gástrico tipo difuso	4	100
Adenocarcinoma gástrico tipo intestinal	0	0

**Tabla 4. Distribución de los pacientes adolescentes con diagnóstico de adenocarcinoma gástrico de acuerdo a su estadiaje según la séptima clasificación de la AJCC. INEN 1997-2012.**

Caso	Clasificación TNM	Estadiaje
1	T4b Nx M1	IV
2	T3 N3b M0	IIIC
3	T4a Nx M1	IV
4	T4b N3a M1	IV

**Tabla 5. Distribución de la frecuencia de porcentajes de los síntomas y signos presentes al momento del diagnóstico de los pacientes adolescentes con adenocarcinoma gástrico. INEN 1997-2012.**

Síntomas al diagnóstico		Cáncer gástrico n=4 (100%)	
		N	Porcentaje (%)
Síntomas al diagnóstico	Sí	4	100
	No	0	0
Dolor abdominal	Sí	4	100
	No	0	0
Vómitos	Sí	4	100
	No	0	0
Pérdida de peso	Sí	4	100
	No	0	100
Anemia	Sí	2	50
	No	2	50
Tumoración abdominal	Sí	2	50
	No	2	50
Melena	Sí	2	50
	No	2	50
Disfagia	Sí	2	50
	No	2	50
Dispepsia	Sí	2	50
	No	2	50
Obstrucción intestinal	Sí	1	25
	No	3	75
Eritema periumbilical	Sí	1	25
	No	3	75
Hematoquezia	Sí	1	25
	No	3	75
Hematemesis	Sí	1	25
	No	3	75
Regurgitación	Sí	1	25
	No	3	75
Ascitis	Sí	1	25
	No	3	75



**Tablas resumen:**

**Tabla 6. Características clínicas de los pacientes pediátricos diagnosticados de adenocarcinoma gástrico. INEN 1997-2012.**

**Tabla 7. Características clínicas, del tratamiento y los resultados obtenidos por los pacientes pediátricos diagnosticados de adenocarcinoma gástrico. INEN 1997-2012.**

**Tablas resumen:**

**Tabla 6. Características clínicas de los pacientes pediátricos diagnosticados de adenocarcinoma gástrico. INEN 1997-2012.**

Caso	Edad (años)	Sexo	Localización	Metástasis a distancia al momento del diagnóstico	Duración de los síntomas (meses)	Anatomía patológica	Grupo y factor
1	16,83	M	Cuerpo	Sí (Carcinomatosis peritoneal)	5	Carcinoma indiferenciado mucocelular de células en anillo de sello.	Desconocido
2	16,25	M	Antro y cuerpo	No	12	Carcinoma indiferenciado mucocelular de células en anillo de sello	O rh +
3	10,91	M	Unión esófago gástrica. Curvatura mayor. Cardias.	Sí (Carcinomatosis peritoneal)	6	Adenocarcinoma infiltrante con patrón sólido de células en anillo de sello.	O rh +
4	15,17	F	Antro y cuerpo	Sí (Carcinomatosis peritoneal, pulmón, hueso y cerebro)	1	Adenocarcinoma poco diferenciado con componente de células en anillo de sello	O rh +



**Tabla 7. Características clínicas, del tratamiento y los resultados obtenidos por los pacientes pediátricos diagnosticados de adenocarcinoma gástrico. INEN 1997-2012.**

Caso	Presentación clínica	RDT	Cirugía	QT	Tiempo transcurrido hasta progresión (meses)	Sobrevida global (meses)
1	Dolor abdominal, melena, anemia, vómitos, pérdida de peso, hematoquezia, eritema periumbilical, dispepsia, obstrucción intestinal (operado).	No	Obstrucción intestinal (operada en otra institución, no figura informe de la cirugía, ni lugar).	No	0	0
2	Dolor abdominal, melena, anemia, vómitos, pérdida de peso, hematemesis, regurgitación, dispepsia	No	Laparotomía Exploratoria + Gastrectomía y esplenectomía radical D2 con preservación de páncreas + colecistectomía mixta + Reconstrucción esófagoyeyunoanastomosis termino-lateral transmesocólica con CDH 25 + yeyunoyeyunoanastomosis en Y de Roux.	No	8,5	8,5
3	Dolor abdominal, pérdida de peso, disfagia, vómitos	No	Laparotomía exploratoria + Gastrostomía	Sí, Folfox 4 (4 ciclos)	0	12
4	Dolor abdominal, pérdida de peso, disfagia, vómitos	No	Laparotomía exploratoria + biopsia	No	0	2

En el caso del adenocarcinoma colorrectal se han hallado en esta revisión ocho casos que cumplen los criterios de inclusión de este estudio. Las pacientes de sexo femenino (n=4) fueron el 50% de los casos y los de sexo masculino (n=4) el otro 50% restante. La edad promedio al momento del diagnóstico fue de 15,3 años (rango: 13,3-17,5 años). El tiempo medio en meses desde el inicio de los síntomas hasta la confirmación del diagnóstico fue de 7,8 meses (rango: 2 – 12 meses). La sobrevida libre de enfermedad fue 3 meses en promedio (rango 0 - 24 meses); sin embargo sólo fue en uno de los casos en el que se consiguió la remisión completa (RC) confirmada con estudio de imágenes, recayendo con metástasis óseas a los 24 meses del diagnóstico inicial habiendo recibido cirugía y quimioterapia primaria. La sobrevida global fue de 276.9 días en promedio (rango: 0 – 1154 días), expresado en meses un promedio de 9,2 meses (rango: 0 – 38,5 meses). La mayoría de pacientes había nacido en provincia (n=5 62,5% de los casos) y en Lima (n=3, 37,5% de los casos); en cuanto a la procedencia varían los porcentajes los que procedían de provincia (n=4 50% de los casos) y en Lima (n=4, 50% de los casos).

En las siguientes tablas y gráficos se resumen los resultados obtenidos de las historias clínicas de los pacientes.

**Tabla 8. Ubicación de la lesión primaria en pacientes adolescentes con adenocarcinoma colorrectal. INEN 1997-2012.**

Ubicación del adenocarcinoma colorrectal	Adenocarcinoma colorrectal n=8 (100%)	
	N	Porcentaje (%)
Ciego (C18.0) y Colon ascendente (C18.2)	1	12,5
Colon descendente (C18.6)	1	12,5
Colon sigmoides (C18.7)	1	12,5
Colon sigmoides y recto (C19)	4	50
Colon no especificado (C18.9)	1	12,5

**Tabla 9. Presencia de metástasis al momento del diagnóstico de adenocarcinoma gástrico en adolescentes. INEN 1997-2012.**

Metástasis al diagnóstico		Adenocarcinoma colorrectal n=8 (100%)	
		N	Porcentaje (%)
Metástasis al diagnóstico	Sí	6	75
	No	2	25
Carcinomatosis peritoneal	Sí	6	75
	No	2	25
Líquido peritoneal	Sí	2	25
	No	6	75
Hueso	Sí	2	25
	No	6	75
Riñón	Sí	1	12,5
	No	7	87,5
Ovario	Sí	1	12,5
	No	7	87,5
Ganglios extrarregionales	Sí	1	12,5
	No	7	87,5
Grasa perivesical	Sí	1	12,5
	No	7	87,5

**Tabla 10. Distribución de los tipos de adenocarcinoma colorrectal en adolescentes de acuerdo a su histopatología. INEN 1997-2012.**

Histopatología	Adenocarcinoma colorrectal n=8 (100%)	
	N	%
Carcinoma mucinoso (tipo coloide)	4	50
Carcinoma con células en anillo de sello	3	37,5
Carcinoma indiferenciado	1	12,5

**Tabla 11. Distribución de los pacientes adolescentes con diagnóstico de adenocarcinoma colorrectal de acuerdo a su estadiaje según la séptima clasificación de la AJCC. INEN 1997-2012.**

Caso	TNM	Estadio
1	cT4N2bM1b	IV B
2	T3N2bM1b	IV B
3	T4aN2aM1b	IV B
4	TxNxM1b	IV B
5	TxNxM1b	IV B
6	T4bNxM1b	IV B
7	T3N2bM0	III B
8	T4aN1bM0	III C

**Tabla 12. Distribución de la frecuencia de porcentajes de los síntomas y signos presentes al momento del diagnóstico de los pacientes adolescentes con adenocarcinoma colorrectal. INEN 1997-2012.**

Síntomas al diagnóstico		Adenocarcinoma colorrectal n=4 (100%)	
		N	Porcentaje (%)
Síntomas al diagnóstico	Sí	8	100
	No	0	0
Pérdida de peso	Sí	7	87,5
	No	1	12,5
Anemia	Sí	6	75
	No	2	25
Obstrucción intestinal	Sí	5	62,5
	No	3	37,5
Vómitos	Sí	3	37,5
	No	5	62,5
Hematoquezia	Sí	3	37,5
	No	5	62,5
Tumoración abdominal	Sí	3	37,5
	No	5	62,5
Ascitis	Sí	2	25
	No	6	75
Estreñimiento	Sí	2	25
	No	6	75
Dolor ano rectal	Sí	2	25
	No	6	75
Heces acintadas	Sí	2	25
	No	6	75
Anasarca	Sí	1	12,5
	No	7	87,5
Polaquiuria	Sí	1	12,5
	No	7	87,5
Tenesmo vesical	Sí	1	12,5
	No	7	87,5
Diarrea disintérica	Sí	1	12,5
	No	7	87,5
Nicturia	Sí	1	12,5
	No	7	87,5
Disminución del chorro urinario	Sí	1	12,5
	No	7	87,5

**Tablas resumen:**

**Tabla 13. Características clínicas de los pacientes pediátricos diagnosticados de adenocarcinoma colorrectal. INEN 1997-2012.**

**Tabla 14. Características clínicas, del tratamiento y los resultados obtenidos por los pacientes pediátricos diagnosticados de adenocarcinoma colorrectal. INEN 1997-2012.**

**Tablas resumen:**

**Tabla 13. Características clínicas de los pacientes pediátricos diagnosticados de adenocarcinoma colorrectal. INEN 1997-2012.**



Caso	Edad (años)	Sexo	Localización	Metástasis a distancia al momento del diagnóstico	Duración de los síntomas (meses)	Anatomía patológica	Grupo y factor	Genética
1	17,4	M	Colon ascendente y ciego	Sí, (carcinomatosis peritoneal; riñón derecho; ganglios regionales y extrarregionales; ascitis; huesos: sacro izquierdo, articulación coxofemoral izquierda, hombro derecho)	7	Adenocarcinoma tubular medianamente diferenciado mucosecretor.	Desconocido	No
2	15,7	M	Colon descendente	Sí, (carcinomatosis peritoneal, hueso: sacro, ganglios regionales)	2	Adenocarcinoma indiferenciado mucocelular de células en anillo de sello.	O rh+	No
3	13,6	F	Colon sigmoides	Sí, (carcinomatosis peritoneal, ganglios regionales)	12	Adenocarcinoma de colon mucopidermoide (coloide).	Desconocido	No
4	17,3	F	Colon (no definido)	Sí, (carcinomatosis peritoneal, ovario)	10	Metástasis de adenocarcinoma mucosecretor en ovario y ganglio linfático. Informe inicial de HNCH: Adenocarcinoma tubular medianamente diferenciado con células en anillo de sello, PAS + a considerar T de Kruckenberg).	Desconocido	No
5	15,8	M	Recto	Sí, (carcinomatosis peritoneal, infiltración de la grasa perivesical, pre-sacra)	7	Adenocarcinoma coloide con zonas de adenocarcinoma tubular y otras de adeno carcinoma indiferenciado mucocelular de células en anillo de sello.	O rh+	No
6	17,25	F	Recto	Sí, carcinomatosis peritoneal, ascitis)	5	Carcinoma indiferenciado mucocelular de células en anillo de sello de colon.	O rh+	No
7	13,3	M	Colon sigmoides y recto	No	10	Biopsia de tumor inicialmente identificado como próstata: Adenocarcinoma tubular medianamente diferenciado infiltrante de recto.	O rh+	No
8	15,6	F	Colon sigmoides y recto	No	9	Adenocarcinoma mucinoso de recto.	O rh+	KRAS no mutado

**Tabla 14. Características clínicas, del tratamiento y los resultados obtenidos por los pacientes pediátricos diagnosticados de adenocarcinoma colorrectal. INEN 1997-2012.**

Caso	Presentación clínica	RDT primaria	RDT rescate	Cirugía	QT primaria	QT de rescate	Sitio de progresión	Sobrevida global (meses)	Sobrevida libre de enfermedad (meses)
1	Dolor abdominal, anemia, vómitos, pérdida de peso (Obstrucción intestinal)	No	No	HNAL (17/4/2000) Hemicolectomía D. + Resección ileoterminal + Anastomosis ileotransversa terminolateral.	Oxaliplatino 150 mg/m2 + 5FU 375 mg/m2 + Leucovorina 20 mg/m2. Suspendida por RAM en 1 ciclo.	No	Compromiso locorregional	4,6 meses (139 días)	0
2	Estreñimiento, dolor abdominal, anemia, vómitos, pérdida de peso (Obstrucción intestinal)	No	No	HEP (27/5/2000) La parotomía exploratoria (LE) + Resección de tumoración de colon descendente de +/- 10 cm de long y a 10 cm de colon sigmoides + colostomía proximal en flanco izquierdo.  INEN (5/2/2001) LE + liberación de bridas y adherencias. Biopsia por congelación de intestino delgado. Biopsia de nódulo mesentérico.	Oxaliplatino 150 mg/m2 + 5FU 375 mg/m2 + Leucovorina 20 mg/m2. (6 ciclos) sin avance de enfermedad pero persistencia de adenopatías mesentericas.	Irinotecan 125 mg/m2 x semana x 4 semanas descanso x 2 semanas. (5 dosis). Suspendido por progresión de enfermedad.	Compromiso locorregional, hepático y carcinomatosis peritoneal.	12,4 meses (372 días)	0
3	Estreñimiento, pérdida de peso, dolor abdominal, hematoquezia, vómitos (Obstrucción intestinal). Tumoración Noabdominal	No	No	INSN (17/1/2001): LE + Resección de tumoración sólida de colon sigmoides + apendicectomía + omentectomía parcial+ colostomía a lo Hartmann  INEN (5/2/2001) LE + liberación de bridas y adherencias. Biopsia por congelación de intestino delgado. Biopsia de nódulo mesentérico.	Oxaliplatino 130 mg/m2 + 5FU 375 mg/m2 + Leucovorina 20 mg/m2. (2 ciclos) suspendida por progresión de enfermedad.	No	Compromiso locorregional, hepático y carcinomatosis peritoneal.	5,1 meses (152 días)	0

4	Anasarca (Edema de MMII, ascitis, derrame pleural); adenopatías inguinales, anemia. Tumoración abdominal (Quiste de ovario derecho de 4x4 cm quiste de ovario izquierdo 8x4 cm)	No	No	HNCH: LE por tumoración abdominal (Quiste de ovario derecho de 4x4 cm quiste de ovario izquierdo 8x4 cm) + Biopsia de ganglio inguinal izquierdo y biopsia en cuña de ovario derecho.	No	No	Compromiso locorregional, carcinomatosis peritoneal y anasarca..	0,47 meses [14 días (hasta pérdida de vista con enfermedad avanzada)]	0
5	Hematoquezia, pérdida de peso, anemia, dolor anorrectal, disminución del calibre de las heces	Sí, (6600 Gy)	No	No	No	No	Compromiso locorregional, compromiso de grasa prevesical y perirrectal.	2,7 meses [81 días (hasta pérdida de vista con enfermedad avanzada)]	0
6	Hematoquezia, pérdida de peso, anemia, dolor anorrectal, disminución del calibre de las heces, ascitis, operada por obstrucción intestinal	No	No	Operada en otra institución por obstrucción intestinal (22/2/1999): LE + Colostomía en asa por tumoración dependiente de recto.	No	No	Compromiso locorregional, carcinomatosis peritoneal.	0 meses [0 días (hasta pérdida de vista con enfermedad avanzada)]	0
7	Hematoquezia, pérdida de peso, anemia, dolor abdominal bajo, tumoración abdominal, diarrea disintérica, tenesmo vesical, polaquiuria, nicturia y disminución del chorro urinario	Sí, (Se programaron 4500 Gy (25 sesiones). Recibió 22/25 por RAM: Radiodermatitis.	No	INEN (30/09/2004). Biopsia de próstata perineal + uretroroscopia.  INEN: Resección de tumor de recto sigmoides + anastomosis sigmoide rectal Terminó terminal (TT).	5FU Infusión x 24h x 3d cada 3 semanas. (2 ciclos). Se suspende por progresión de enfermedad.	No	Carcinomatosis peritoneal, metástasis hepática, extensa lesión en el colon izquierdo, adenomegalias retroperitoneales.	10 meses (303 días)	0
8	Hematoquezia, pérdida de peso, anemia	Sí, 5040 Gy (28 sesiones). Radiodermatitis grado 1.	Sí, a título paliativo 3000 Gy (15 sesiones)	INEN (19/9/2007) Ooforopexia bilateral laparoscópica + colocación de clip de Cushing.  INEN (07/12/2007): Laparoscopia diagnóstica + Resección abdominal perineal asistida por laparoscopia + Colostomía	Oxaliplatino 200 mg/m2 (Infusión de 24h) + 5FU (se omitió por RAM). Suspendido 5FU por RAM en 1 ciclo. Luego 6 ciclos	Segunda línea: Irinotecan 180 mg/m2/d (D1). Cetuximab 400 mg/m2/d (D1), Cetuximab 250 mg/m2/d (D8, 15, 22, 29 y 36). Suspendido por RAM	Metástasis óseas múltiples: alerones sacros bilaterales, región supraacetabular derecha e infracetabular izquierda cuerpos	38,5 meses [1154 días (hasta pérdida de vista con enfermedad avanzada)]	24

				terminal.	de oxaliplatino a 120 mg/m2 SC en infusión de 24h cada 21d.	dermatológica. Tercera línea: Oxaliplatino 85 mg/m2 (D1) + Bevacizumab (Avastin) 10 mg/m2 SC (D1)	vertebrales de S2, S3, S4, invasión de canal raquídeo entre S1y S4, compresión de las raíces nerviosas de S1 y S2 Infiltración tumoral a nivel de los músculos: obturador, glúteo mediano Izquierdo.		
--	--	--	--	-----------	---	---	--	--	--

HNAL: Hospital Nacional Arzobispo Loayza, HEP: Hospital de Emergencias Pediátricas, INSN: Instituto Nacional de Salud del Niño, HNCH: Hospital Nacional Cayetano Heredia, INEN: Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

## 6. DISCUSION

En la revisión efectuada en las historias clínicas que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) en Lima durante el periodo comprendido entre 1997 y el año 2012 no se halló ningún caso de adenocarcinoma de esófago.

En el caso del adenocarcinoma de estómago se encontraron cuatro casos en ese periodo y lugar. Sólo se encuentra en la literatura escasas series de casos y reportes de casos (20,23). Este escaso número de pacientes hace muy difícil caracterizar la enfermedad en niños y adolescentes y evaluar en estudios prospectivos alternativas de tratamiento. La mayoría de datos procede de la experiencia en adultos.

A diferencia de la serie publicada por Subbiah et al (20) la edad promedio de presentación del adenocarcinoma gástrico en la serie del INEN de 14,8 años (rango: 11-16,8 años) algo menor que la presentada en el MD Anderson que fue de 17 años (rango: 8-17 años). El 75% de nuestros casos presentó metástasis al momento del diagnóstico al igual que la serie de Subbiah et al. La sobrevida global en los casos que debutan con metástasis fue de 5 meses (rango: 0,03-12 meses) en nuestra serie y en la serie de Subbiah et al presenta una media de 2,8 meses (rango: 1-5 meses). En la serie de Subbiah et al el único paciente sin metástasis permanece vivo al seguimiento a 8,5 años del diagnóstico en remisión completa comparativamente con los 9,5 meses de nuestra serie y sin posibilidad de hacer seguimiento posterior. En la serie del INEN la sobrevida global (SG) fue de 6 meses (181 días; rango: 0-371 días). La sobrevida libre de enfermedad (SLE): 0d y la sobrevida sin progresión de enfermedad (enfermedad estable) fue de tan sólo 2,1 meses (rango: 0-8,1 meses) hasta la progresión de la enfermedad comparado.

La presencia de la infección por *Helicobacter pylori* no fue documentada en todos los casos y por tanto no es factible hacer ninguna comparación con otros estudios.

En cuanto al grupo sanguíneo históricamente se ha observado una mayor prevalencia en aquellos individuos de Grupo A (20); sin embargo, en esta serie presentada no se halla ningún caso con este fenotipo, sólo podemos encontrar la información correspondiente al grupo sanguíneo en tres de los cuatro casos y todos

corresponden al fenotipo O rh positivo (tabla 6); pero debido al escaso número de casos no se puede concluir si se comporta o no como un factor de riesgo, teniendo en cuenta además que el 80% de la población peruana presenta este fenotipo principalmente desde épocas pre colombinas, incluso hasta el 100% de poblaciones andinas. (33, 34, 35, 36) En cambio, las poblaciones europeas el grupo O es sólo el 45%, el A representa el 40% en la población caucásica y el 27% en la población afroamericana. (36)

A diferencia de las series publicadas en otras latitudes, no se han podido hacer estudios genéticos con vistas a realizar consejería a pesar de tener claramente documentado al menos un caso de cáncer gástrico difuso hereditario. La literatura reporta en estos casos especialmente la importancia de las mutaciones en línea germinal de la cadherina-E (CDH-1) (13, 14, 18, 19, 20,24). En estos casos se propone una gastrectomía profiláctica para los pacientes afectados (19)

Con respecto a la presentación clínica se ha observado que los cuadros clínicos son variables y que los síntomas más frecuentes son: dolor abdominal, vómitos y pérdida de peso (100% de los casos de la serie); seguidos por: anemia, tumoración abdominal, melena, disfagia y dispepsia (50% de todos los casos). Tabla 5

De acuerdo a la experiencia en población adulta revisada la presencia de una enfermedad localizada y en estadios no avanzados establece un mejor pronóstico con un tratamiento multimodal (cirugía, quimioterapia +/- radioterapia) que el anterior esquema únicamente quirúrgico. La cirugía sola con resección macroscópica completa ofrece posibilidad de cura pero aún hay muchas recurrencias dentro de los dos años siguientes. (20) Por ejemplo, en nuestra serie sólo el caso 2 pudo recibir una cirugía completa con posibilidad curativa el resto sólo la recibió de manera paliativa; sin embargo este caso se pierde al retornar a su lugar de origen y no realizar seguimiento posterior.

En EEUU la quimioterapia y radioterapia neoadyuvante o adyuvante, en el caso de los países europeos, es una práctica común y ha mostrado incremento en la sobrevida. (37) En el caso del adenocarcinoma gástrico metastásico, la quimioterapia puede proveer una disminución en la velocidad de progresión y algún

beneficio en la sobrevida aunque de modo marginal. (37) El régimen de quimioterapia estándar ha sido cisplatino asociado a 5 fluorouracilo (5 FU). (37) Otros regímenes más recientes han probado asociaciones entre Irinotecan más cisplatino, docetaxel o capecitabina asociadas al tratamiento estándar que han probado ser efectivas (20). En la serie presentada sólo el caso 3 ha podido recibir tratamiento quimioterápico a título paliativo recibiendo el régimen FOLFOX 4: D1 oxaliplatino 85mg/m<sup>2</sup> IV + 5 fluorouracilo 400 mg/m<sup>2</sup> IV + Rescate con leucovorina: 200 mg/m<sup>2</sup> en bolus IV en 2 horas + leucovorina 600 mg/m<sup>2</sup> IV en infusión continua en 22h , D2: 5 Fluorouracilo 400 mg/m<sup>2</sup> IV + Rescate con leucovorina: 200 mg/m<sup>2</sup> en bolus IV en 2 horas + leucovorina 600 mg/m<sup>2</sup> IV en infusión continua en 22h cada 14 días. Suspendido al cuarto ciclo por progresión de la enfermedad.

La atención se ha vuelto, en años recientes, a la terapia dirigida así el trastuzumab en un estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado y prospectivo ha demostrado que el uso de trastuzumab asociado a la quimioterapia estándar ha mejorado la sobrevida comparada con la quimioterapia sola en pacientes con adenocarcinoma gástrico Her-2 positivo.(39, 40) Otros fármacos van dirigidos contra la proliferación vascular tumoral como (bevacizumab, sorafenib, sunitinib) actualmente están bajo investigación y otros agentes como los inhibidores de la vía de mTOR, anti c-MET, inhibidores de la kinasa polo-like actualmente están en desarrollo pre clínico o clínico temprano. La selección de los pacientes constituirá el paso fundamental para el desarrollo de estas nuevas alternativas terapéuticas personalizadas.(40) Sin embargo, esto no ha sido posible en ninguno de nuestros pacientes referidos en esta serie.

A caEEUU de la rareza de esta patología existe una demora en el diagnóstico y tratamiento de este grupo de pacientes, además de la dificultad que enfrentamos al no haber ensayos clínicos grandes, multicéntricos que orienten cuales serían los mejores tratamientos posibles a la fecha. Se recomienda igualmente que aquellos casos con historia familiar de adenocarcinoma gástrico realizar investigaciones moleculares adicionales en línea germinal del gen CDH-1 (cadherina-E) pues hay una clara recomendación de gastrectomía profiláctica en estos casos.



En el caso del adenocarcinoma colorrectal se encontraron ocho casos en ese periodo y lugar. Sólo se encuentra en la literatura escasas series de casos y reportes de casos (28, 29). Este escaso número de pacientes hace muy difícil caracterizar la enfermedad en niños y adolescentes y evaluar en estudios prospectivos alternativas de tratamiento.

La mayoría de datos siguen procediendo de la experiencia en adultos; sin embargo su incidencia en la población pediátrica es muy baja comparada con la de los adultos.(1, 4, 6, 28, 29)La etiología en niños hasta hoy no está clara y la historia familiar de adenocarcinoma colorrectal no tendría importancia antes de los veinte años. Es importante mencionar que la condición de colitis ulcerativa es un importante factor de riesgo ya que luego de diez años del diagnóstico el 10% de los pacientes desarrollará carcinoma colorrectal. (28, 29) Además del cáncer colorrectal no-polipósico hereditario (HNPCC) y la poliposis adenomatosa familiar (PAF). Sin embargo, estas condiciones no se han encontrado en la serie de pacientes del INEN.

El tipo histológico más frecuente en esta serie es el carcinoma mucinoso (tipo coloide) con el 50% de los casos (n=4), seguido por el carcinoma con células en anillo de sello el 37,5% (n=3). El tipo histológico más frecuente de la serie de Blumer et al (29) fue de 50% (n=2) fue el adenocarcinoma pobremente diferenciado, productor de mucina agresivo y en el de Kim, G et al (28) el de adenocarcinoma mucinoso con células en anillo de sello 50% (n=2). Este tipo histológico en la población adulta es muy poco frecuente cerca del 5-8% de los casos. (41) Rao et al hacen énfasis en el avanzado estado al momento del diagnóstico, (30) y en la serie de Kim et al que presenta el 75% de los casos (n=3) con estado IVB y el restante en estadio IIIB, estos datos son concordantes con los que presentamos en esta serie así el 75% (n=6) de los casos se encuentran en estadio IV B y el resto en estadios IIIB y IIIC respectivamente. A caEEUU de ello los tumores son encontrados en estadios avanzados en este grupo de pacientes siendo usualmente irresecables. El pronóstico en estos pacientes es igualmente sombrío y contrastante con los casos de los adultos. Ya que con el tratamiento multimodal es los pacientes adultos tenían una SG a los 5 años del 75% comparativamente con el 51%. (30)

Kauffman et al en su serie describieron los casos de adolescentes con adenocarcinoma de colon con metástasis en ovario. (31) Sólo se describe en la serie que presento un caso que debuta con ascitis, carcinomatosis peritoneal y bajo la sospecha de un tumor ovárico es operada en el HNCH descubriéndose un adenocarcinoma tubular medianamente diferenciado con células en anillo de sello. Lamentablemente su avanzado estado y escasez de recursos económicos le hicieron primero abandonar el estudio diagnóstico y posteriormente llegar en un estado clínico muy avanzado que impidió otro tratamiento que no fuera únicamente a título paliativo. El estudio de Kauffman concluye que aquellos pacientes adolescentes que presenten en contexto clínico correcto, la posibilidad de un adenocarcinoma de colon este diagnóstico debe ser considerado en el diagnóstico diferencial, lo cual podría llevar a mejores resultados. (31)

En cuanto a predisposición de género, no hay una predilección en este grupo etario así están de igual manera distribuidos en el grupo de pacientes adolescentes del INEN (tabla 13), al igual que en las series de Kim et al y Blumer et al (28, 29). Lo cual difiere de los casos de los adultos donde se observa una preponderancia del sexo masculina (3:2) (6)

En cuanto a la edad, el promedio al momento del diagnóstico en la serie presentada, fue de 15,3 años (rango: 13,3-17,5 años) que coincide con la media histórica (1, 4, 28, 29).

La presentación clínica del adenocarcinoma colorrectal es fenotípicamente semejante en adultos y niños; sin embargo, en los niños la sintomatología digestiva es más difícil de evaluar y su rápida progresión determina un reto diagnóstico. Los síntomas más frecuentes al momento del diagnóstico fueron: pérdida de peso (87,5%), anemia (75%), obstrucción intestinal (62,5%), el resto va por debajo del 50% vómitos, hematoquezia y tumoración abdominal (37,5%). (Tabla 12) los cuales no son típicos de ninguna patología.

El manejo del adenocarcinoma colorrectal en niños es multimodal, semejante al de los adultos implicando la cirugía, la quimioterapia y radioterapia. La exéresis quirúrgica completa del tumor es el factor pronóstico más importante y el objetivo

primario de la cirugía, pero no es posible en todos los casos por el avanzado estadio que presentan al diagnóstico. (28, 29, 30)

La quimioterapia adyuvante o neoadyuvante incluye esquemas de como: 5 Fluorouracilo/leucovorina, oxaliplatino e irinotecan. En el caso de los pacientes del INEN sólo 5/8 casos pudo recibir tratamiento de primera línea y al recaer sólo 2/8 quimioterapia de rescate. Sólo en un caso (caso 8) se pudo obtener una remisión completa prolongada con 24 meses.

La radioterapia habitualmente se administra en lesiones de la región recto sigmoidea, de los 5/8 casos presentados en la serie del INEN recibiendo este tratamiento 3/5 de los casos y a la recaída en un solo caso.

## 7. CONCLUSIONES, RECOMENDACIONES Y LIMITACIONES

El presente es un estudio descriptivo que tiene como limitaciones importantes el no poder extrapolar recomendaciones al no poder comparar estos tratamientos con un grupo control. Al ser un grupo de enfermedades muy raras en la edad pediátrica se hacen necesario estudios descriptivos que nos ayuden a reconocer las características de estas enfermedades y no simplemente extrapolarlos de los casos en los adultos.

Se han hecho importantes avances en el conocimiento de la carcinogénesis de los adenocarcinomas del tracto gastrointestinal en adultos que han orientado la dirección de la investigación en el desarrollo de terapias individualizadas que constituyen el futuro de estas enfermedades. Esto no ha podido ser reproducido en la población pediátrica y se espera que estudios iniciales como estos puedan ir direccionando este desarrollo.

Una característica fundamental es la rápida velocidad en el desarrollo de las lesiones neoplásicas y su capacidad para hacer metástasis, a diferencia de lo acontecido en poblaciones adultas, por tanto hace sospechar que el sustrato de alteraciones genéticas y de la biología molecular subyacente a este fenotipo especial.

Una recomendación que se puede hacer a partir de este estudio es procurar realizar estudios de la mutación en línea germinal del gen CDH-1 (cadherina-E) en los pacientes afectos de cáncer gástrico difuso hereditario ya que al hallar una mutación en familiares de primer grado los hace susceptibles de ser tratados con una gastrectomía profiláctica.

Una importante limitación que se ha podido observar es que la situación socio-económica no ha permitido seguir en casi todos los casos las pautas del tratamiento estándar en países desarrollados a excepción de casos muy puntuales que a la sazón llegaron a tener las mayores sobrevidas.

Otra limitación es la calidad de las historias clínicas pues estas están orientadas a condiciones principalmente quirúrgicas y salvo dos casos no se pudo realizar estudios genéticos que nos hubiesen permitido hacer consejería genética y evitar más casos probables con sombríos resultados.

## 8. REFERENCIA BIBLIOGRAFICA

1. Sánchez de Toledo Codina, J. & Ortega Aramburú, J. Manual de Oncología y Hematología Pediátrica. Madrid. Primera Edición. 2010.
2. Cortés Gabaudan, 2012Cortés Gabaudan, F. (2 de setiembre de 2012). Dicciomed.eEEUUI.es. Diccionario médico-biológico, histórico y etimológico. Consultado: 2 de setiembre del 2012. Obtenido de .
3. Cáncer colorrectal Colaboradores de Wikipedia. (30 de setiembre de 2014). *Cáncer colorrectal [en línea]. Wikipedia, La enciclopedia libre, 2014.* Fuente: [http://es.wikipedia.org/wiki/Cáncer\\_colorrectal?oldid=77180984](http://es.wikipedia.org/wiki/Cáncer_colorrectal?oldid=77180984)
4. Pizzo, P. & Poplack D. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Philadelphia. Sexta Edición. 2011.
5. Pérez Pereyra, J.; Frisancho Velarde, O. Cáncer de Esófago: Características Epidemiológicas, Clínicas y Patológicas en el Hospital Rebagliati –Revista de Gastroenterología del Perú Vol 28 N° 2 pp 118-123Lima 2009.
6. Coleman, M. et al. EUROCARE-3 summary: cancer survival in Europe at the end of the 20th century. *Annals of Oncology* 14 (Supplement 5): v128–v149, 2003. DOI: 10.1093/annonc/mdg756.
7. Romera Garrido, Pedro Luis. Tesis Doctoral: “EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE ESÓFAGO EN HOSPITALES PÚBLICOS DE LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE MADRID. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA. Madrid 2008.
8. Queiroga, R.; Pernambuco, A. Câncer de esôfago: epidemiologia, diagnóstico e tratamento. *Revista Brasileira de Cancerologia.* Año 2006. Vol 52 N° 2 pp 173-178.
9. González, N; Parra-Blanco, A; Cohen, H. Esófago de Barrett: Actualización del tema. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana.* 2012 Vol. 42 N° 4 pp 333-347.
10. Tori Tori, C.; Arias Stella, J.; Trefogli, P. Esófago de Barrett en Pediatría: revisión de la literatura a propósito de un caso. *Revista Médica Herediana.* Año 1998 Vol 9 N° 1 pp 40-50. ISSN 1018-130X.
11. Farfán, G.; Casas, C. Mortalidad por enfermedades digestivas y hepatobiliares en el Perú, 1995-2000. *Revista de Gastroenterología del Perú.* Año 2002. Vol 22 N° 4 pp 310-323.

12. AJCC: Esophageal and esophagogastric junction. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 103-15.
13. Yakirevich, E. & Resnick, M. Pathology of Gastric Cancer and Its Precursor Lesions. *Gastroenterol Clin N Am* 42 (2013) 261–284.
14. Grabsch, H., Tan, P. Gastric cancer pathology and underlying molecular mechanisms. *Dig. Surg.* 2013; 30: 150-158. DOI: 10.1159/000350876.
15. Mucin 6, Oligomeric Mucus/Gel-Forming. (06 de octubre del 2014) <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=MUC6>
16. Tchekmedyan, A. et al. Imágenes de banda estrecha o Narrow band imaging (NBI): una nueva era en endoscopia digestiva. *Rev Med Uruguay* 2008; 24: 42-49
17. Huntsman DG, Caldas C. Assignment1 of the E-cadherin gene (CDH1) to chromosome 16q22.1 by radiation hybrid mapping. *Cytogenet Cell Genet* 83 (1-2): pp. 82–3. PMID 9925936
18. Yasui, W. et al.: Molecular-pathological prognostic factors of gastric cancer: a review. *Gastric Cancer* 2005 8: 86–94. DOI 10.1007/s10120-005-0320-0
19. R. Seevaratnam et al. A systematic review of the indications for genetic testing and prophylactic gastrectomy among patients with hereditary diffuse gastric cancer, *Gastric Cancer* 2012; 15 (Suppl 1):S153–S163.DOI 10.1007/s10120-011-0116-3.
20. Subbiah et al. Gastric Adenocarcinoma in Children and Adolescents. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 57:524–527. DOI 10.1002/pbc.23051.
21. Cornejo Zapata, C; Nago Nago, A; Villarreal Menchola, J. & Campos Hernández, G.Comparación de rasgos clínico-patológicos del adenocarcinoma gástrico en pacientes menores de 40 años y mayores de 70 años. *Rev. Soc. Per. Med. Inte.* 2003; 16 (3): 19-24.
22. Pilco, P., Payet,E. & Cáceres E. Cáncer Gástrico en Lima Metropolitana. *Rev. Gastroenterol. Perú.* Año 2006; vol. 26: 377-385.
23. Berrospi Espinoza, Celis Zapata, Ruiz Figueroa, & Montalbetti Catanzaro,Rev. *Gastroenterol. Perú.*Año 1995; vol. 15, N°3
24. AJCC: Stomach. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 117-126.

25. Washington, K. 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Stomach. *Ann Surg Oncol* (2010) 17:3077–3079. DOI 10.1245/s10434-010-1362-z. Published Online: 30 September 2010.
26. Rodríguez, J, Sasako, M. & Osorio, J. TNM 7.a edición 2009 (UICC/AJCC) y Clasificación Japonesa 2010 en Cáncer Gástrico. Hacia la simplicidad y estandarización en el manejo del cáncer gástrico. *Cir. esp.* 2011; 89 (5): 275-281. doi:10.1016/j.ciresp.2010.10.011.
27. Palacio; K. & Muñetón, C. Bases moleculares del cáncer colorrectal. *Iatreia* Vol. 25 (2): 137 - 148, abril-junio 2012.
28. G. Kim et al. Colon carcinoma in childhood: review of the literature with four case reports. *Int J Colorectal Dis* (2013) 28:157–164. DOI 10.1007/s00384-012-1603-7.
29. Blumer et al. Sporadic Adenocarcinoma of the Colon in Children: Case Series and Review of the Literature. *J Pediatr Hematol Oncol*. Volume 34, Number 4, May 2012
30. Rao et al. Colon carcinoma in children and adolescents. A review of 30 cases. *Cancer*. 1985;55:1322–1326.
31. Kauffman WM, Jenkins JJ III, Helton K, et al. Imaging features of ovarian metastases from colonic adenocarcinoma in adolescents. *Pediatr Radiol*. 1995;25:286–288.
32. AJCC: Colon and Rectum. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 143-164.
33. Georges, L., Seidenberg, V. Hummel S. & Fehren-Schmitz, L. Molecular characterization of ABO blood group frequencies in pre-Columbian Peruvian highlanders. *Am J Phys Anthropol* Volume 149, Issue 2, pages 242–249, October 2012. DOI: 10.1002/ajpa.22115.
34. Gonzales, P., Monge, E., Díaz, J. & Watanabe, T. Grupos Sanguíneos ABO como factor de riesgo en la infección por *Helicobacter pylori*. *Revista de Gastroenterología del Perú - Volumen 20, N°4 2000*. Enlace: [http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/gastro/vol\\_20n4/grupos\\_sang.htm](http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/gastro/vol_20n4/grupos_sang.htm).
35. Gonzales, P. & Monge, E., Distribución de los Grupos Sanguíneos ABO en los Pacientes con Úlcera Péptica. *Anales de la Facultad de Medicina*. Vol. 58, N°3 –



1997. ISSN 1025 – 5583. Enlace:  
[http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/anales/v58\\_n3/ulcera\\_peptica.htm](http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/anales/v58_n3/ulcera_peptica.htm).
36. RACIAL & ETHNIC DISTRIBUTION of ABO BLOOD TYPESBLOODBOOK.COM. Enlace:<http://www.bloodbook.com/world-abo.html>
37. Varadhachary G, Ajani JA. Preoperative and adjuvant therapies for upper gastrointestinal cancers. *Expert Rev Anticancer Ther* 2005;5:719–725.
38. Kang Y-K et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Annals of Oncology* 20: 666–673, 2009. doi:10.1093/annonc/mdn717. Published online 19 January 2009.
39. Van Cutsem E, Kang Y, Chung H, Shen L, Sawaki A, Lordick F, et al. Efficacy results from the ToGA trial: A phase III study of trastuzumab added to standard chemotherapy (CT) in first-line human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced gastric cancer (GC). 2009 ASCO Annual Meeting, AbstractLBA4509.
40. Una Cidon, E., Ellis, S., Inam, Y., Adeleke, S., Zarif, S., & Geldart, T. Molecular Targeted Agents for Gastric Cancer: A Step Forward Towards Personalized Therapy. *Cancers* 2013, 5, 64-91; doi:10.3390/cancers5010064.
41. Khan AM, Doig CM, Dickson AP. Advanced colonic carcinoma in children. *Postgrad Med J.* 1997;73:169–170.